

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1955

N°
892

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

SOUSSAN André, Jules

né le 16 Février 1921 à MASCARA

Présentée et soutenue publiquement le : 11 Juillet 1955

CONTRIBUTION à l'ETUDE de la THERAPEUTIQUE
PARA-AMINO-SALICYLEE par VOIE BUCCALE
FACTEURS PHYSICO-CHIMIQUES et BIOLOGIQUES
de TOLERANCE

Service de Monsieur le Docteur PARAF
HOSPICE de BREVANNES

Président : Monsieur le Professeur ETIENNE-BERNARD.

Editions A.G.E.M.P.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : SOUSSAN

Prénoms : André - Jules

Date de soutenance : 11 Juillet 1955

N° d'ordre :

1

SOUSSAN, André Jules
Contribution à l'étude de
la Thérapeutique Para-Ami-
no-Salicylée par voie buc-
cale. Facteurs Physico-
Chimiques et Biologiques
de Tolérance.
PARIS Dact. In 4° 39 p.
Thèse Méd. Paris 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1955

2

SOUSSAN, André Jules
Contribution à l'étude de
la Thérapeutique Para-Ami-
no-Salicylée par voie buc-
cale. Facteurs Physico-
Chimiques et Biologiques
de Tolérance.
PARIS Dact. In 4° 39 p.
Thèse Méd. Paris 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1955

3

SOUSSAN, André Jules
Contribution à l'étude de
la Thérapeutique Para-Ami-
no-Salicylée par voie buc-
cale. Facteurs Physico-
Chimiques et Biologiques
de Tolérance.
PARIS Dact. in 4° 39 p.
Thèse Méd. Paris 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1955

4

SOUSSAN, André Jules
Contribution à l'étude de
la Thérapeutique Para-Ami-
no-Salicylée par voie buc-
cale. Facteurs Physico-
Chimiques et Biologiques
de Tolérance.
PARIS Dact. In 4° 39 p.
Thèse Méd. Paris 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1955

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1955

N°

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

SOUSSAN André, Jules
né le 16 Février 1921 à MASCARA

Présentée et soutenue publiquement le : 11 Juillet 1955

CONTRIBUTION à l'ETUDE de la THERAPEUTIQUE
PARA-AMINO-SALICYLEE par VOIE BUCCALE
FACTEURS PHYSICO-CHIMIQUES et BIOLOGIQUES
de TOLERANCE



Service de Monsieur le Docteur PARAF
HOSPICE de BREVANNE

Président : Monsieur le Professeur ETIENNE-BERNARD

Editions A.C.E.M.P.

PROFESSEURS HONORAIRES

Bénard H., Brocq P., Bulliard H., Cadenat F., Carnot P., Chabrol Et., Champy C.,
 evassu M., Debré R., Delbet P., Donzelot E., Gastinel P., Guillaïn G., Halphen E.,
 rvier P., Laroche G., Laubry Ch., Lemaître F., Lévy-Solal E., Lhermitte J., Lian C.,
 eper M., Marion G., Mathieu P., Mocquot P., Mondor H., Mulon P., Olivier E.,
 chet Ch., Sannié Ch., Sézary A., Tanon L., Velter E.,

DOYEN Léon BINET Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

	MM.
anatomie	CORDIER G.
anatomie pathologique	DELARUE A.
actériologie	FASQUELLE R.
ochimie médicale	JAYLE M. F.
ologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY BERT P.
ologie médicale	FAUVERT R.
ncérologie médicale et sociale	BERNARD J.
linique de cardiologie	MOUQUIN M.
	SICARD A.
liniques chirurgicales	QUENU J.
	MENEGAUX G.
	MOULONGUET P.
linique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE R.
linique de chirurgie cardio vasculaire	de GAUDART D'ALLAINES F.
linique de chirurgie infantile et orthopédie	FEVRE M.
linique de chirurgie pleuro pulmonaire	MONOD R.
linique gynécologique	FUNCK BRENTANO P.
linique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS R.
linique des maladies des enfants	CATHALA J.
linique des maladies infectieuses	MOLLARET P.
linique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY J.
linique des maladies métaboliques	HAMBURGER J.
linique des maladies du sang	CHEVALLIER P.
linique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE T.
	JUSTIN-BESANCON L.
liniques médicales	DE GENNES L.
	MOREAU R.
	BARIETY M.
linique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY C.
linique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY RADOT L.
linique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutr.	BOULIN R.
linique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS D.
liniques obstétricales	Baudelocque
	Port Royal
linique d'obstétrique et de gynécologie	LANTUE JOUL P.
linique ophtalmologique	RENARD G.
linique oto-rhino-laryngologique	AUBIN A.
linique de pneumo-phthisiologie	BERNARD E.
linique psychiatrique infantile	HEUYER C.
linique de puériculture	LELONG M.
linique rhumatologique médicale et sociale	COSTE F.
linique stomatologique	DECHAUME M.
linique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE J.
linique thérapeutique médicale	LEMAIRE A.
linique urologique	FEY B.
mbryologie	GIROUD A.
énétique médicale	LAMY M.
istoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIE P.
istologie	VERNE J.
ygène et clinique de la première enfance	TURPIN R.
ygène et médecine préventive	JOANNON C.
édecine légale	PIEDELIEVRE R.
édecine du Travail	DESOILLE H.
arasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD H.
athologie chirurgicale	COUVELAIRE R.
athologie exotique	LAVIER G.
athologie expérimentale et comparée	LENEGRE J.
athologie humorale et immunologie expérimentale (ch. à titre pers.)	MERKLEN F.
athologie médicale	DECOURT J.
athologie et thérapeutique générales	GARCIN J.
édiatrie sociale	MARIE J.
armacologie et matière médicale	HAZARD R.
hysico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON A.
hysiologie	BINET L.
hysique médicale	STROHL A.
adiologie médicale	DESGREZ H.
technique chirurgicale	PATEL J.
hérapeutique	BROUET G.

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	{ DELMAS A., pr.s.ch.		{ DUBOST C.
Anatomie	{ CABROL C.	Pathologie	{ FAUREL J.
	{ DEBEYRE J.	chirurgicale	{ FLABEAU F.
	{ OLIVIER G.		{ GERMAIN A.
Anatomie	{ Mlle GAUTHIER-VILLARS		{ GOSSET J.
pathologique	{ pr. s. ch.		{ LAURENCE G.
	{ BUSSET F.		{ LORTAT-JACOB J.
	{ GOUYGOU Ch.		{ MATHEY J.
Bactériologie	{ NEVOT A., pr.s.ch.	Pathologie	{ OLIVIER Cl.
	{ CHRISTOL D.	expérimentale	{ POILLEUX F.
Biochimie	{ ETTORI J., pr.s.ch.		{ THOMERET G.
médicale	{ DESGREZ P.		{ VERNE J.M.
	{ POLONOVSKI J.		{ LOEPER J.
	{ SCHAPIRA R.		{ MAURICE P.
Biologie médicale	{ EOURLIERE F.		{ BOUDIN G.
Dermato-Syphiligraphie	{ DUPERRAT F.		{ BOUVIER J.B.
Embryologie	{ TUCHMANN-DUPLESSIS H.		{ BRICAIRE H.
	{ COUJARD R.		{ BRISSAUD H.
Histologie	{ N...		{ CASTAIGNE P.
	{ N...		{ CONTE M.
Hydrologie	{ CORNET A.	Pathologie	{ DEROT M.
	{ BOYER J., pr.s.ch.	médicale	{ DOMART A.
Hygiène	{ DEPARIS M., pr.s.ch.		{ LAMOTTE M.
Maladies infectieuses	{ BASTIN R.		{ LAROCHE C.P.
	{ DEBOBERT L., pr.s.ch.		{ MACREZ Cl.
Médecine légale	{ GAULTIER M.		{ MILLIEZ P.
	{ HADENGUE A.		{ PEQUIGNOT H.
Médecine du travail ..	{ ALBAHARY C.		{ PERRAULT M.
Neuro-chirurgie	{ DAVID M.		{ RAMBERT P.
Neurologie	{ LHERMITTE F.		{ ROYER P.
	{ GRASSET J.		{ THIEFFRY St.
	{ LE LOKIER G.		{ TURIAF J.
Obstétrique	{ LEPAGE F.		{ WOLFROMM R.
	{ MERGER R.		{ N...
	{ MORIN P.	Pédiatrie	{ JOSEPH R.
	{ RAVINA J.		{ MOZZICONACCI P.
	{ ROBIEY M.		{ POLONOVSKY Cl.
Ophtalmologie	{ BREGEAT P.	Pharmacologie	{ CHEYMOL J., pr.s.ch.
	{ DESVIGNES P.		{ Mlle LEVY, pr.s.ch.
Orthopédie	{ JUDET R.	Physiologie	{ BARJETON D., pr.s.ch.
Oto-rhino-	{ AUBRY M.		{ PARROT J., pr.s.ch.
laryngologie	{ MADURO R.		{ DEJOURS P.
Parasitologie	{ BRUMPT L.C.	Physique médicale ...	{ DJOURNO A., pr.s.ch.
	{ CHABAUD A.		{ GOUGEROT L.
Pathologie	{ ABOULKER P.	Pneumo-Phtisiologie	{ KREIS B.
chirurgicale	{ BARCAT J.	Psychiatrie	{ PICHOT P.
	{ BAUMANN J.	Psychiatrie infantile	{ MICHAUX L.
	{ CAUCHOIX J.	Rhumatologie	{ DELBARRE F.
		Stomatologie	{ CERNEA P.
		Thérapeutique	{ CHAPUT (Mme A.)
		Urologie	{ CHASSAGNE P.
			{ KUSS R.

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

Clinique chirurgicale	{ AMELINE A.	Clinique neurologique	{ DE SEZE S.
	{ HUGUIER J.	Clinique obstétricale	{ MAYER M.
	{ LEGER L.	Clinique ophtalmologique	{ OFFRET G.
	{ PADOVANI P.	Clinique pédiatrique	{ LAPLANE R.
	{ ROUX M.	Clinique psychiatrique	{ BARUK H.
Clinique médicale	{ DREYFUS G.		
	{ HAGUENAU J., pr.s.ch.		
	{ KOURILSKY R.		
	{ MARCHAL G.		
Secrétaire général	{ M. MOREL J.	Secrétaire	{ Mlle CHAINTREUIL G.
de la Faculté			
Conservateur, chargé	{ M. le Dr HAHN A.	Bibliothécaires	{ Mlles DUMAITRE P.
de la direction			{ LAURENT H., LE NOIR
Conservateur	{ Mlle GOICHON A.		{ QUIEVREUX E.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

PROFESSEURS HONORAIRES

Bénard H., Brocq P., Bulliard H., Cadenat F., Carnot P., Chabrol Et., Champy C.,
 evassu M., Debré R., Delbet P., Donzelot E., Gastinel P., Guillaïn G., Halphen E.,
 rvier P., Laroche G., Laubry Ch., Lemaître F., Lévy-Solal E., Lhermitte J., Lian C.,
 eper M., Marion G., Mathieu P., Mocquot P., Mondor H., Mulon P., Olivier E.,
 chet Ch., Sannié Ch., Sézary A., Tanon L., Velter E.,

DOYEN Léon BINET *Membre de l'Institut*
 ASSESSEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

	MM.
anatomie	CORDIER G.
anatomie pathologique	DELARUE A.
actériologie	FASQUELLE R.
ochimie médicale	JAYLE M.F.
ologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT P.
ologie médicale	FAUVERT R.
ancérologie médicale et sociale	BERNARD J.
inique de cardiologie	MOUQUIN M.
	SICARD A.
	QUENU J.
liniques chirurgicales	MENEGAUX G.
	MOULONGUET P.
linique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE R.
linique de chirurgie cardio-vasculaire	de GAUDART D'ALLAINES F.
linique de chirurgie infantile et orthopédie	FEVRE M.
linique de chirurgie pleuro pulmonaire	MONOD R.
linique gynécologique	FUNCK BRENTANO P.
linique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS R.
linique des maladies des enfants	CATHALA J.
linique des maladies infectieuses	MOLLARET P.
linique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY J.
linique des maladies métaboliques	HAMBURGER J.
linique des maladies du sang	CHEVALLIER P.
linique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE T.
	JUSTIN-BESANCON L.
liniques médicales	DE GENNES L.
	MOREAU R.
	BARIETY M.
linique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY C.
linique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT L.
linique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutr.	BOULIN R.
linique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS D.
liniques obstétricales	LACOMME M.
	VARANGOT J.
linique d'obstétrique et de gynécologie	LANTUEJOL P.
linique ophtalmologique	RENARD G.
linique oto-rhino-laryngologique	AUBIN A.
linique de pneumo-phtisiologie	BERNARD E.
linique psychiatrique infantile	HEUYER C.
linique de puériculture	LELONG M.
linique rhumatologique médicale et sociale	COSTE F.
linique stomatologique	DECHAUME M.
linique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE J.
linique thérapeutique médicale	LEMAIRE A.
linique urologique	FEY B.
mbryologie	GIROUD A.
énétique médicale	LAMY M.
istoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIE P.
istologie	VERNE J.
ygène et clinique de la première enfance	TURPIN R.
ygène et médecine préventive	JOANNON C.
édecine légale	PIEDELIEVRE R.
édecine du Travail	DESOILLE H.
arasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD H.
athologie chirurgicale	COUVELAIRE R.
athologie exotique	LAVIER G.
athologie expérimentale et comparée	LENEGRE J.
athologie humorale et immunologie expérimentale (ch. à titre pers.)	MERKLEN F.
athologie médicale	DECOURT J.
athologie et thérapeutique générales	GARCIN J.
édiatrie sociale	MARIE J.
armacologie et matière médicale	HAZARD R.
ysico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON A.
ysiologie	BINET L.
ysique médicale	STROHL A.
adiologie médicale	DESGREZ H.
echnique chirurgicale	PATEL J.
nérapeutique	BROUET G.

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

Anatomie	{ DELMAS A., pr.s.ch. CABROL C. DEBEYRE J. OLIVIER G.				{ DUBOST C. FAUREL J. FLABEAU F. GERMAIN A. GOSSET J. LAURENCE G. LORTAT-JACOB J. MATHEY J. OLIVIER C. POILLEUX F. THOMERET G. VERNE J.M.
Anatomie pathologique	{ Mlle GAUTHIER-VILLARS pr. s. ch. BUSSET F. GOUYGOU Ch.	Pathologie chirurgicale			
Bactériologie	{ NEVOT A., pr.s.ch. CHRISTOL D.				
Biochimie médicale	{ ETTORI J., pr.s.ch. DESGREZ P. POLONOVSKI J. SCHAPIRA R.	Pathologie expérimentale			{ LOEPER J. MAURICE P.
Biologie médicale	BOURLIERE F.				{ BOUDIN G. BOUVIER J.B. ERICAIRE H. BRISAUD H. CASTAIGNE P. CONTE M. DEROT M. DOMART A. LAMOTTE M. LAROCHÉ C.P. MACREZ C. MILLIEZ P. PEQUIGNOT H. PERRAULT M. RAMBERT P. ROYER P. THIEFFRY St. TURIAF J. WOLFROMM R. N...
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT F.				
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS H.				
Histologie	{ COUJARD R. N... N...	Pathologie médicale			
Hydrologie	CORNET A.				
Hygiène	{ BOYER J., pr.s.ch. DEPARIS M., pr.s.ch.				
Maladies infectieuses	BASTIN R.				
Médecine légale	{ DEBOBERT L., pr.s.ch. GAULTIER M. HADENGUE A.				
Médecine du travail ..	ALBAHARY C.				
Neuro-chirurgie	DAVID M.				
Neurologie	LHERMITTE F.	Pédiatrie			{ JOSEPH R. MOZZICONACCI P. POLONOVSKY Cl.
	{ GRASSET J. LE LORIER G. LEPAGE F. MERGER R. MORIN P. RAVINA J. ROBEY M.	Pharmacologie			{ CHEYMOL J., pr.s.ch. Mlle LEVY, pr.s.ch.
Obstétrique		Physiologie			{ BARJETON D., pr.s.ch. PARROT J., pr.s.ch. DEJOURS P.
	{ BREGEAT P. DESVIGNES P.	Physique médicale ...			{ DJOURNO A., pr.s.ch. GOUGEROT L.
Ophtalmologie		Pneumo-Phtisiologie			KREIS B.
Orthopédie	JUDET R.	Psychiatrie			PICHOT P.
Oto-rhino- laryngologie	{ AUBRY M. MADURO R.	Psychiatrie infantile			MICHAUX L.
Parasitologie	{ BRUMPT L.C. CHABAUD A.	Rhumatologie			DELBARRE F.
Pathologie chirurgicale	{ ABOULKER P. BARCAT J. BAUMANN J. CAUCHOIX J.	Stomatologie			{ CERNEA P. CHAPUT (Mme A.) CHASSAGNE P.
		Thérapeutique			
		Urologie			KUSS R.

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

Clinique chirurgicale	{ AMELINE A. HUGUIER J. LEGER L. PADOVANI P. ROUX M.	Clinique neurologique	DE SEZE S.
	{ DREYFUS G. HAGUENAU J., pr.s.ch. KOURILSKY R. MARCHAL G.	Clinique obstétricale	MAYER M.
Clinique médicale		Clinique ophtalmologique	OFFRET G.
		Clinique pédiatrique	LAPLANE R.
		Clinique psychiatrique	BARUK H.
Secrétaire général de la Faculté	{ H. MOREL J.	Secrétaire	Mlle CHAINTEUIL G.
Conservateur, chargé de la direction	M. le Dr HAEN A.	Bibliothécaires	{ Mlles DUMAITRE P. LAURENT H., LE NOIR QUIEVREUX E.
Conservateur	Mlle GOICHON A.		

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR le PROFESSEUR ETIENNE-BERNARD
COMMANDEUR DE LA LEGION D'HONNEUR
Professeur de la Clinique de la Tuberculose
de la FACULTE DE MEDICINE DE PARIS
Médecin de l'HOPITAL LAENNEC

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la Présidence de cette thèse

Avec nos très respectueux remerciements

A Monsieur le Docteur Jean PARAF

OFFICIER DE LA LEGION D'HONNEUR

Médecin Honoraire de l'HOPITAL BICHAT

Médecin Chef du SANATORIUM KUSS de BREVANNES

Notre MAITRE à BREVANNES

dans le service duquel nous avons réalisé ce travail,
qui a voulu nous aider de ses conseils, et nous a témoigné
la plus grande bienveillance.

Avec notre respectueuse gratitude

A Monsieur le Professeur H. BENARD

OFFICIER de la LEGION D'HONNEUR

Membre de l'ACADEMIE DE MEDECINE

Professeur de la Clinique Médicale de la FACULTE DE PARIS

Médecin de l'HOTEL-DIEU

qui nous a permis de bénéficier de son enseignement
durant notre externat ;

qu'il trouve ici l'expression de notre affectueux
attachement.

A Monsieur le Professeur BROcq Pierre
COMMANDEUR de la LEGION D'HONNEUR

Membre de l'ACADÉMIE DE CHIRURGIE

Professeur de Clinique chirurgicale de la FACULTE DE PARIS
Chirurgien de l'HOTEL-DIEU

A qui nous devons une large part de notre culture médicale

A Monsieur le Professeur DEPARIS
Agrégré de la FACULTE DE PARIS

qui nous a témoigné une constante et amicale bienveillance
Avec notre très sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur JACOB
Médecin Honoraire de l'HOPITAL SAINT-ANTOINE

qui nous a initié avec la plus souriante autorité à la
phtisiologie.

Avec toute notre affection.

A Monsieur le Docteur ALBEAUX FERNET
CHEVALIER DE LA LEGION D'HONNEUR
Médecin des HOPITAUX

que nous tenons à remercier particulièrement
pour tout ce qu'il nous a appris.

A Monsieur le Docteur Marcel JOLY
OFFICIER DE LA LEGION D'HONNEUR
Electro-Radiologiste des HOPITAUX

Avec toute notre gratitude

A Monsieur le Docteur ZIVY
Assistant des Hôpitaux de Paris

qui nous a inspiré le sujet de ce travail
et a bien voulu nous aider de ses conseils pour sa
réalisation.

Nous lui en sommes sincèrement reconnaissant et le
remercions vivement.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

Stage

I945 Monsieur le Professeur MONGE (Marseille)
Monsieur le Professeur FIOLE (Marseille)

I946 Monsieur le Professeur BROCC
Monsieur le Professeur BENARD Henri

I947 Monsieur le Professeur CATHALA
Monsieur le Docteur DEBRAY

I948 Monsieur le Docteur KLEITZ
Monsieur le Professeur MOLLARET
Monsieur le Professeur MERKLEN

EXTERNAT

I949 Monsieur le Docteur JOLY
I949-I950 Monsieur le Professeur BROCC
I950 Monsieur le Professeur DEPARIS
I950-I951 Monsieur le Docteur ALBEAUX-FERNET
I951-I952 Monsieur le Professeur BENARD Henri
I953-I954 Monsieur le Docteur JACOB
I954-I955 Monsieur le Docteur PARAF

A mon père

De tout mon coeur

Avec ma profonde reconnaissance
pour tous ses sacrifices

A ma mère

avec toute ma tendresse

A ma femme

avec toute mon affection

A mes beaux - parents

A mes frères et soeurs

A ma famille

A mes amis

INTRODUCTION

Taux sanguins obtenus dans la PARA-AMINO-SALICYL thérapie

Indications posologiques qui en résultent.

L'administration d'acide Para-Amino-Salicylique ou de ses sels potassiques calciques et, surtout, sodiques, demeure courante dans le traitement des diverses formes de tuberculose.

Que l'on table sur cette médication on elle-même ou qu'elle soit administrée en association avec d'autres agents antituberculeux (Streptomycine, Isoniazide, etc...) dans le but de minimiser le développement des résistances microbiennes, il est important que l'acide Para-Amino-Salicylique parvienne au niveau des gîtes microbiens à une concentration suffisante.

Or, à cet égard, il y a loin des concentrations dans le sang à celles réalisées au sein des tissus malades.

La texture des lésions ayant déjà une durée notable d'évolution, y forme un barrage, un filtre qui ne se laisse traverser de façon suffisante que lorsque la concentration sanguine obtient des chiffres particulièrement élevés : c'est ainsi que THUILLIEZ a pu étudier chez des sujets cavernostomisés les concentrations en antibiotiques obtenues avec des médications diverses (Para-Amino-Salicylée en particulier) administrées par différentes voies.

Dans de telles expériences, il est apparu nettement que même lorsqu'il y a dans le sang une concentration de valeur thérapeutique, elle ne s'accompagne avec la plupart des antibiotiques testés, que d'une concentration cavitaire infra-thérapeutique. Avec l'acide Para-Amino-Salicylique, la concentration n'est suffisante au sein des lésions que si le taux sanguin dépasse 50 milligrammes (en acide Para-Amino-Salicylique par litre de sang) et de préférence s'il atteint 100 milligrammes et plus. Il apparaît ainsi évident que le mode d'administration optimum de l'acide Para-Amino-Salicylique est la voie veineuse.

On sait qu'après des perfusions de 15 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium passés en 2 heures s'observe

on obtient un clocher concentrationnel qui atteint facilement 30 milligrammes, les concentrations se maintenant en moyenne pendant trois (3) heures au-dessus de 150 milligrammes (soit pendant les 2 heures de perfusion et pendant l'heure qui suit). Théoriquement l'on peut reprocher à cette méthode (du fait qu'il est malaisé de pouvoir pratiquer couramment plusieurs perfusions quotidiennes) de ne réaliser qu'un seul clocher concentrationnel par jour. Mais les résultats pratiques sont là pour apporter la preuve de son efficacité.

Il paraît hors de doute maintenant que les résultats obtenus par une perfusion journalière unique soient d'un ordre de grandeur très supérieur à ceux que peut donner l'administration d'acide Para-Amino-Salicylique par voie orale si elle se limite à de petites prises espacées de 1 à 2 grammes de produit actif.

Comme l'ont fait remarquer PARAF, ZIVY et leurs collaborateurs dans une récente publication, La Para-Amino-Salicyl thérapie buccale, pratiquée sans tenir compte de ses possibilités et de ses servitudes, est d'une façon beaucoup plus courante que l'on ne pourrait croire, un geste illusoire de valeur thérapeutique minimisée, de valeur préventive de résistance dans les associations antibiotiques fâcheusement réduite.

L'ETUDE de la CONCENTRATION SANGUINE

Après prise d'acide Para-Amino-Salicylique, quelle qu'on soit la voie d'administration, apparaît ainsi l'un des facteurs essentiels permettant de prévoir la valeur du mode utilisé.

Ainsi, s'il est regrettable que le dosage de la Para-Amino-Salicylémie s'avère techniquement difficile, il faut une longue habitude chez celui qui le pratique pour que ses dosages puissent être comparés les uns aux autres valablement et l'on peut dire que l'on ne saurait comparer des médications entre elles en se basant sur le taux de concentration sanguine que si les dosages sont faits par le même expérimentateur.

Ces faits expliquent les difficultés qu'il y a à confronter les travaux des divers auteurs (techniques de dosage différentes et pour chaque technique valeurs différentes obtenues suivant les expérimentateurs : taux sanguins exprimés différemment suivant les auteurs en Para-Amino-Salicyl acide, en sel sodique ; imprécisions nombreuses en ce qui concerne l'heure des prises et celles des prélèvements, etc...)

Les dosages comparatifs qui figurent dans ce travail ont été réalisés dans le laboratoire de Monsieur le Docteur PARAF par la même technique (PEREZ) et par le même expérimentateur, ce qui donne leur poids aux faits que nous rapportons ici.

Nous ne nous attarderons pas sur les détails mêmes de la technique de dosage, sauf pour insister sur l'intérêt du dosage immédiat après le prélèvement (ou tout au moins sur la défécation immédiate après ce dernier).

Après une prise orale d'acide Para-Amino-Salicylique, la courbe de Para-Amino-Salicylémie revêt à peu près toujours la même allure (Confer le tableau N° 2). Le taux d'acide Para-Amino-Salicylique sanguin s'élève assez rapidement à un maximum qui est atteint environ une heure après l'ingestion, puis la concentration s'effondre rapidement en deux heures et d'autant plus rapidement qu'elle s'est élevée davantage.

Il en est de même du reste dans les perfusions veineuses : ici la concentration monte très vite, atteint en une heure le taux très élevé que nous avons vu, s'y maintient durant la perfusion pour s'effondrer assez rapidement.

Lorsque la Para-Amino-Salicylémie atteint 100 milligrammes, et, sauf si l'administration du médicament continue, elle ne reste pas au-dessus de 30 milligrammes pendant plus de deux heures.

L'étude précise des faits observés par PARAF et ZIVY (Confer tableau N° I) relativement aux concentrations sanguines obtenues après une prise orale unique d'acide Para-Amino-Salicylique montre avant tout l'importance du poids des sujets et celle du poids de produit actif ingéré à chaque prise.

a) Chez les sujets de plus de 70 kgs, il est pratiquement impossible de réaliser couramment des concentrations sanguines de 50 milligrammes et au-dessus.

Pour y parvenir, il faudrait administrer le médicament par prise de plus de 6 grammes de principe actif (soit avec certaines présentations pharmaceutiques 25 grammes de produit). De telles doses ne seraient tolérées de façon suffisamment prolongée que par 2 à 3 % des malades.

b) Chez les adultes de 40 à 60 kgs, des prises de 1 à 2 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium ne donnent pas de concentrations suffisantes et pour pouvoir tabler sur ces concentrations atteignant régulièrement 50 milligrammes, il faut administrer à chaque prise 4 grammes environ de Para-Amino-Salicylate de Sodium.

Or, pour la majorité des présentations pharmaceutiques d'acide Para-Amino-Salicylique, on indique des prises pondérables de cette importance mais le poids donné l'est en produit brut et le malade qui prend à chaque prise 3 à 5 grammes de ces produits n'absorbe souvent que 0,60 à 1g 5 de

Para-Amino-Salicyl de Sodium.

Cette posologie réduite n'est ainsi conseillée que parce qu'à ces doses le malade tolère suffisamment le produit donné pour que l'on puisse escompter un traitement prolongé.

Il ressort de ce qui précède que cette posologie faible ne fait bénéficier la majorité des malades ainsi traités que d'une thérapeutique ayant une discrète valeur adjuvante alors que l'acide Para-Amino-Salicylique est susceptible de jouer un rôle curateur.

Le problème chez ces sujets serait donc de rendre facilement supportables des prises de l'ordre de 4 grammes de produit actif.

c) Enfin, chez les enfants, on obtient assez facilement des concentrations assez fortes mais, sauf chez les tout petits enfants, il faut là aussi procéder par prises de 3 à 4 grammes de produit actif si l'on veut profiter au maximum du médicament.

Lorsque l'on s'en tient à des prises de 1 gramme, comme il est de règle même chez des enfants de 15 à 30 kgs seulement on n'obtient que des concentrations inférieures à 30 milligrammes. Il faut dans cette tranche pondérable atteindre 4 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium par prise pour obtenir une concentration sanguine atteignant ou dépassant 100 milligrammes de façon régulière.

En ne recherchant pas à augmenter la tolérance prolongée des sujets à l'acide Para-Amino-Salicylique, on se cantonne ainsi, chez la généralité des malades, à une thérapeutique très au-dessous de ses possibilités.

C'est à ce problème que nous nous sommes attachés ici.

I- Nous rappelons brièvement :

- a) les manifestations d'intolérance à l'acide Para-Amino-Salicylique;
- b) les remèdes que l'on s'est efforcé de leur opposer.

2- Nous essaierons ensuite de discerner dans une deuxième partie :

- a) les causes mêmes de l'intolérance,
- b) les caractéristiques que devrait présenter toute solution d'acide Para-Amino-Salicylique administrée pour les combattre,
- c) nous serons ainsi amenés à construire une formule type adaptée à la Para-Amino-Salicylothérapie orale.

CONCENTRATION SANGUINE

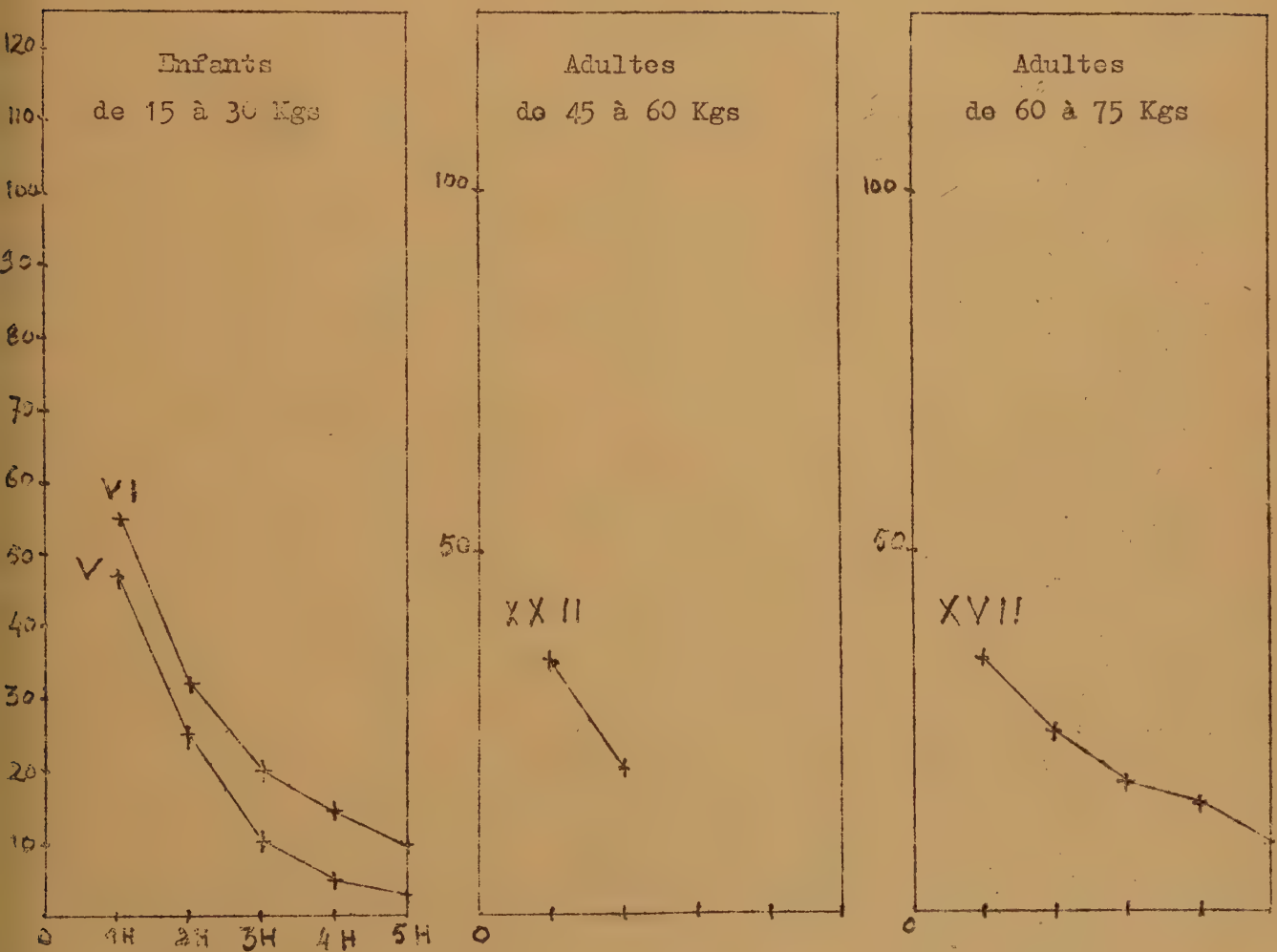
après prise de

2 gr. de P.A.S. Na

soit 6 grs "de solution effervescente"

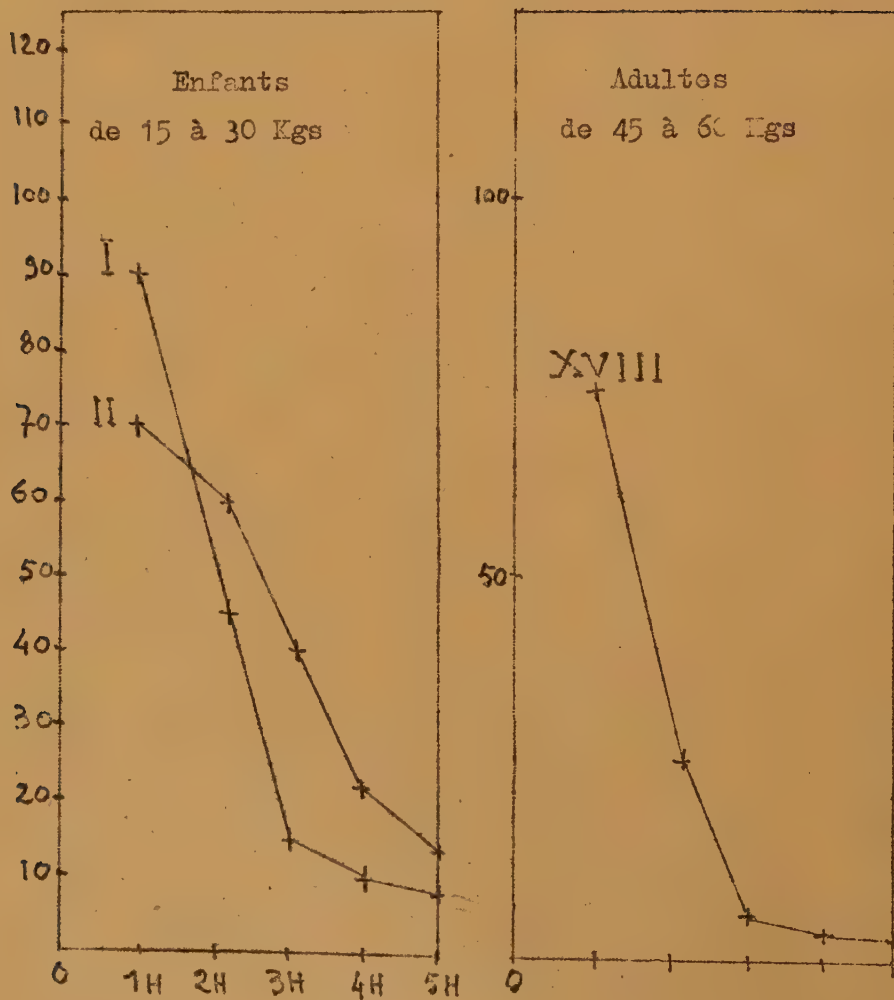
Concentration en milligrs.

d'acide P.A.S. par litre de sang



CONCENTRATION SANGUINE
après prise de
3 gr. de P.A.S. Na
soit 9 gr. de "Solution effervescente"

Concentration en milligr.
d'acide N.A.S. par litre de sang



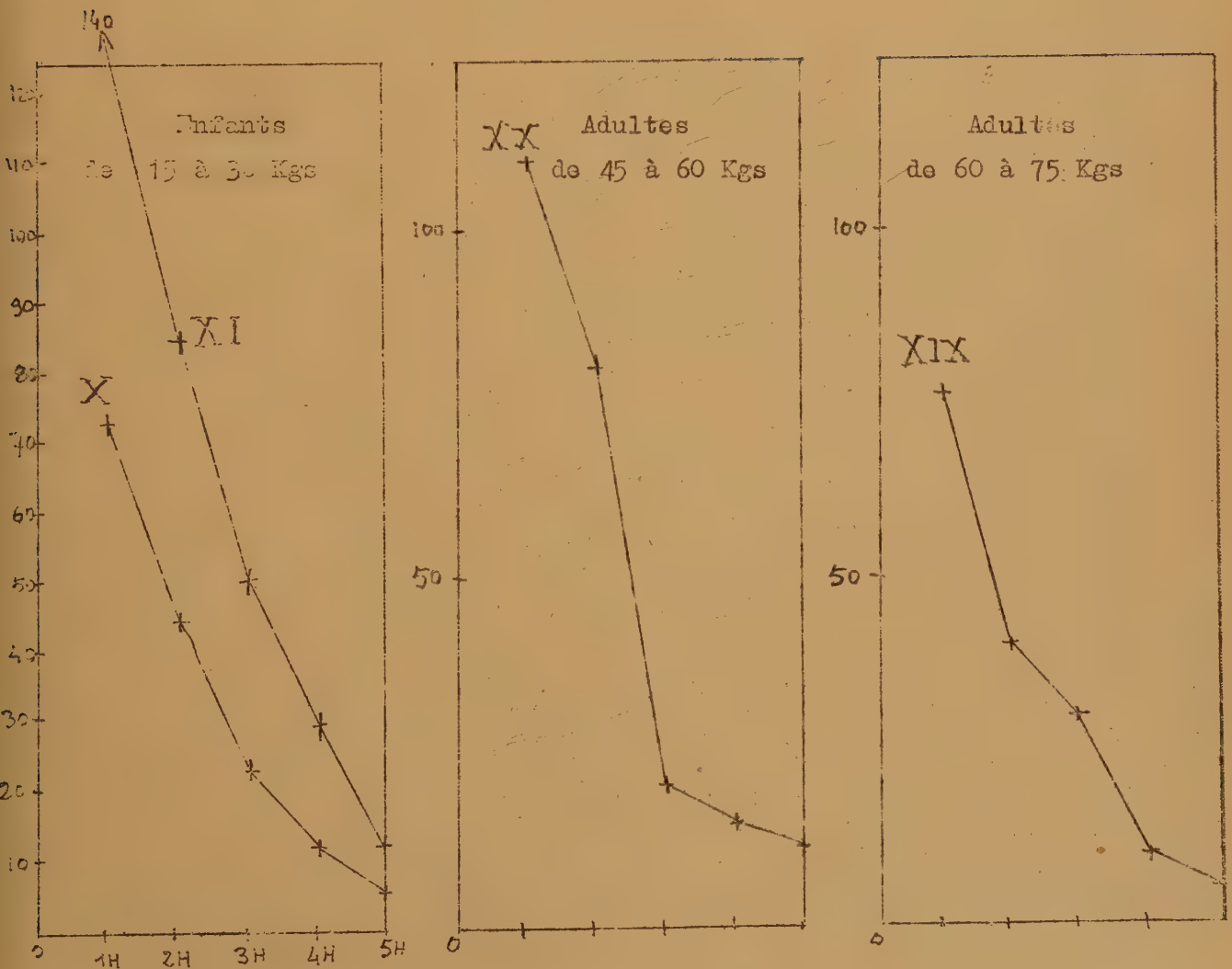
C. CONCENTRATION SANGUINE

après prise de
4 gr. de P.A.S. de NA

Soit 12 gr. de "solution effervescente"

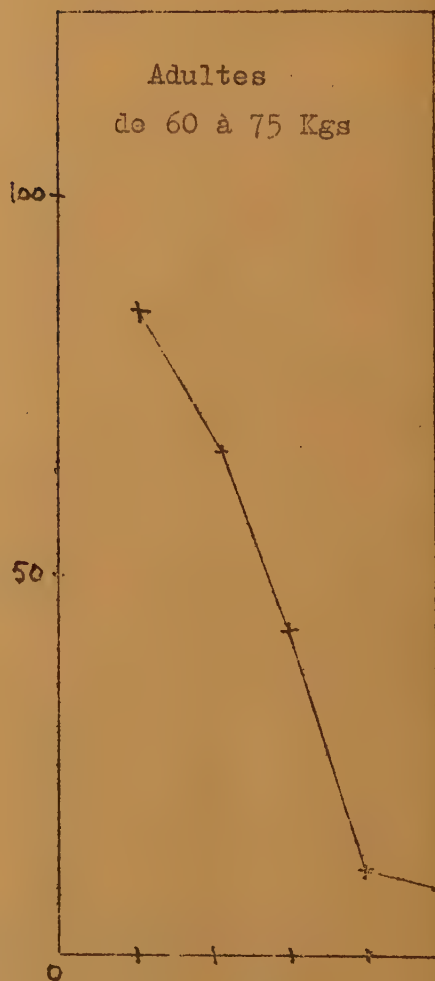
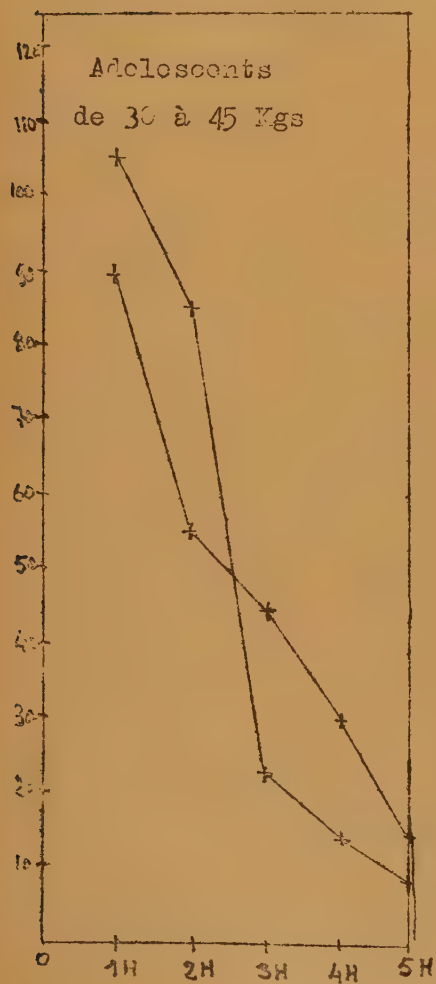
Concentration en milligr.

d'acide P.A.S. par litre de sang



CONCENTRATION SANGUINE
après prise de
6 gr. de P.S.A. Na
soit 12 gr. de "solution effervescente"

Concentration en milligr.
d'acide P.A.S. par litre de sang



3- Dans une troisième partie, nous résumons les faits cliniques observés avec l'administration d'une telle préparation.

4- Dans une quatrième partie, nos observations.

5- Nous formulerons pour terminer les conclusions de cette étude.

TABLERAU N° I

CONCENTRATIONS SANGUINES

en milligrammes de Para-Amino-Salicyl acide par litre de sang
une heure après la prise médicamenteuse unique
d'après PARAF et ZIVY

90 à 105 kg	: 10 mg	: 18	: 25	: 28	: 32	: 34	: 35 mg
75 à 90 kg	: 14	: 29	: 39	: 48	: 54	: 57	: 59
60 à 75 kg	: 17	: 34	: 50	: 63	: 71	: 76	: 78
45 à 60 kg	: 20	: 39	: 58	: 74	: 85	: 92	: 95
30 à 45 kg	: 22	: 44	: 66	: 87	: 101	: 110	: 114
15 à 30 kg	: 25	: 52	: 80	: 103	: 122		
Prise de	:	:	:	:	:	:	:
...on gramme	: 1	: 2	: 3	: 4	: 5	: 6	: 7
de Para-Ami-	:	:	:	:	:	:	:
no-Salicylate:	:	:	:	:	:	:	:
de Sodium	:	:	:	:	:	:	:

CHAPITRE I

L'Intolérance digestive au cours de la
Para-Amino-Salicylothérapie buccale

et

Les remèdes qu'on lui a jusqu'ici opposés

C'est l'intolérance digestive, qu'elle soit gastrique, intestinale ou hépato-vésiculaire qui, avec le dégoût causé par l'amortume, limite la durée des traitements et leur efficacité en contraignant à une excessive diminution de l'importance des prises de produit actif.

DIXON distingue :

- a) Diverses réactions générales que nous ne retiendrons pas ici : exanthème-hépatite toxique par exemple,
- b) Des effets secondaires
 - Thyromégalie, myxoedème
 - Hypokaliémie (même en l'absence de vomissements et de diarrhée).

Ces deux ordres de troubles répondent pour une large part à l'apport excessif en sodium et au déséquilibre qu'il peut occasionner, tant au niveau des muqueuses digestives et de la cellule hépatique d'une façon générale.

- c) Des troubles paraissant plus spécialement liés à l'irritation directe de la muqueuse gastro-intestinale par l'agression médicamenteuse.

Ce sont des brûlures gastriques vives dans l'heure suivant l'ingestion, ou plus irrégulières, des nausées, du gonflement épigastrique, des vomissements (où l'on est tenté d'évoquer l'intervention d'un facteur hépato-vésiculaire).

Des troubles intestinaux :

coliques parfois très violentes, flatulence, diarrhée, syndromes dysentériques, là encore irritation muqueuse, facteur hépatique paraissent à incriminer.

La pathogénie de ces troubles est en effet complexe, Ils répondent à l'irritation directe de la muqueuse gastro-intestinale, à des phénomènes réflexes nerveux et glandulaires dont le déterminisme associe l'agression, la causticité d'un produit donné brutalement, des faits moins évidents : pH du milieu intestinal, excès d'apport sodé, etc...

C'est empiriquement surtout que l'on s'est attaché à prévenir ou à combattre de telles manifestations. Les résultats obtenus sont, il faut bien le dire, très insuffisants puisque comme nous l'avons vu, on en vient à limiter pratiquement et très considérablement la posologie pour pouvoir continuer le traitement.

I) L'attention des auteurs s'est longuement arrêtée sur l'amertume du produit.

Cette amertume n'est pas un trouble à proprement parler, mais elle n'en constitue pas moins un fait majeur qui détourne un grand nombre de malades de la Para-Amino-Salicylothérapie buccale.

Il est certain qu'à son sujet, comme relativement à cette conséquence, il faut laisser une assez large part au psychisme des sujets et il n'est pas inexact de penser que chez nombre d'entre eux, il entre pour une large part dans le déterminisme de certains accidents que nous avons envisagés plus haut. Il n'en existe pas moins et la pratique montre qu'il faut compter avec lui.

Les remèdes qu'on lui a apportés sont des ordres les plus divers.

Le sucre intervient comme édulcorant à son égard et limite quelque peu cette amertume, mais la plupart des auteurs insistent surtout sur son rôle de facteur de tolérance et, de fait, il limite assez nettement certains troubles d'intolérance digestive notamment chez les sujets qui, par ailleurs, témoignent d'une insuffisance habituelle des fonctions hépatiques.

Parmi les autres correctifs du goût, on s'est adressé à de nombreux éléments ; café, chocolat, essences végétales diverses : citron, orange, menthe etc... Mais la plupart des malades signalent rapidement leur écoeurement par ces diverses substances elles-mêmes. L'amertume de l'acide Para-Amino-Salicylique, associée à leurs caractères particuliers, forme un complexe dont la saveur finit par être tout particulièrement repoussante ; comme nous le verrons, le problème n'est pas de masquer une saveur trop mauvaise par une substance de goût agréable. La résultante n'est jamais satisfaisante, surtout pour une préparation que l'on veut prendre régulièrement pendant longtemps ; finalement, du reste, de nombreux malades préfèrent s'accoutumer à l'amertume du produit, ils acceptent avec résignation de la subir, mais ils l'évoqueront toujours comme un mauvais souvenir.

Nous verrons qu'il est plus simple de déterminer la cause même de cette amertume et de s'attaquer directement à elle.

2°) C'est à la fois contre l'amertume et pour protéger autant que possible la muqueuse gastrique que l'on a réalisé des enrobages puis les dragéifiés, soit de comprimés soit de granulés médicamenteux. Les enrobages réels ont été assez rapidement abandonnés car il s'avère qu'ils présentaient de multiples inconvénients.

C'est ainsi que DESBORDES a pu démontrer qu'avec certains enrobages une partie importante de produit actif (jusqu'à 50 %) devait être retrouvée dans les selles. Si bien qu'en réalité si on obtenait une meilleure tolérance, c'était parce que les malades n'étaient soumis qu'à une partie plus ou moins importante de la dose ingérée. Le rendement au point de vue de la concentration sanguine était réduit considérablement.

D'autre part, de tels enrobages associaient à l'acide Para-Amino-Salicylique, déjà agressif en lui-même dans les conditions où on le donnait, des substances souvent indigestes et susceptibles de perturber par elles-mêmes les fonctions digestives.

Actuellement, on donne communément en France et dans la plupart des pays européens, les sels d'acide Para-Amino-Salicylique.

Soit sous forme de comprimés dragéifiés, de granulés dragéifiés.

Ce procédé laisse persister une partie de l'amertume, d'autre part il ne supprime pas l'arrière-goût dont se plaignent si communément les malades.

Du reste nombreux sont les malades qui finissent par faire une solution avec les granulés ayant remarqué que le médicament était moins traumatisant quand cette solution était faite avant l'ingestion, la dissolution du produit n'ayant plus à se faire dans l'estomac.

Soit sous forme de produit pur-sel sodique cristallisé par exemple avec préparation extemporanée de ^{la} solution souvent en association avec du sucre. Il est à noter que l'enfant tolère assez remarquablement l'acide Para-Amino-Salicylique administré et semble en souffrir moins que l'adulte.

Soit sous forme de solutions toutes prêtes mais on sait les dangers de cette pratique s'il ne s'agit pas de solutions stabilisées et les dangers que peut comporter la constitution au sein de produits mêmes destinés à la voie buccale, de produits de dégradation et d'oxydation. Aussi a-t-on été amené surtout chez les enfants à fixer une durée assez courte passée laquelle ces ampoules ne doivent plus être consommées.

3°) -- Horaires des prises :

Bien que la prise en considération de l'horaire des prises médicamenteuses paraisse déplacée en ce point de notre exposé, nous l'y introduirons car on a pu conseiller parfois de prendre l'acide Para-Amino-Salicylique au cours des repas ayant remarqué dans bien des cas qu'il était mieux toléré ainsi.

Le fait vaut, à notre sens, d'être pris en considération.

Il montre bien en effet qu'en faisant concourir l'ingestion du produit avec le déclenchement d'un processus digestif physiologique, on minimise l'agression médicamenteuse qui démontre que celle-ci comporte pour une large part le caractère totalement antiphysiologique des solutions administrées, ou de celles qui se réalisent spontanément dans l'estomac.

Il faut noter d'autre part que ce mode d'ingestion fait disparaître assez vite l'arrière-goût du produit.

Mais on peut se demander quelle influence il peut avoir sur l'absorption de l'acide Para-Amino-Salicylique.

D'après R. FABRE, Mademoiselle REGNIER et GRASSET, il semble, tout au moins chez le chien, que l'action de l'acide Para-Amino-Salicylique est beaucoup plus importante à jeun que chez les sujets en période digestive.

Dans le premier cas, l'absorption par voie lymphatique est de l'ordre de celle observée par la voie sanguine mais légèrement retardée ; dans le second elle est notablement retardée, mais relativement plus importante.

Nous croyons donc qu'il est préférable de donner le produit à distance des repas et d'étudier suffisamment son administration pour n'avoir pas à tabler sur ce facteur accessoire de tolérance.

4°) Divers auteurs, notamment MONTANARI et PALLASTRI ont recherché, surtout relativement à la sécrétion chlorhydrique de l'estomac, si l'ingestion d'acide Para-Amino-Salicylique était susceptible de déterminer des troubles marqués et d'expliquer ainsi la plupart des faits d'intolérance digestive.

Pour discrètes que soient les modifications observées par eux, elles n'en sont pas moins réelles.

C'est ainsi que chez les malades prenant du Para-Amino-Salicylate de sodium ils ont découvert une légère hyperchlorhydrie dans 50 % des cas. D'autre part, il existait chez 42 % de ceux soumis au Para-Amino-Salicyl acide de l'hyperchlorhydrie.

Quelle que soit l'interprétation donnée à ces faits, il est de constatation courante que l'association de bicarbonate de soude au Para-Amino-Salicylate de sodium améliore dans de nombreux cas la tolérance à celui-ci.

Peu de préparations l'associent à l'acide Para-Amino-Salicylique systématiquement.

Mais il est à noter qu'aux Etats-Unis d'Amérique où l'on ignore encore les bienfaits des perfusions d'acide Para-Amino-Salicylique, on semble se contenter des préparations effervescentes (à base de bicarbonate plus acide citrique) qui paraissent longuement tolérables et susceptibles de permettre une posologie par prises assez fortes.

Ces préparations sont du reste nettement perfectibles car celles que nous avons goûtées étaient dotées d'une forte amertume. Mais le succès qu'elles obtiennent auprès des malades, leurs résultats thérapeutiques démontrent que ce mode doit répondre assez rationnellement aux servitudes que comporte la Para-Amino-Salicylothérapie buccale.

5°) Beaucoup plus illogiques paraissent les tentatives cherchant à remédier aux conséquences et non aux causes de l'intolérance digestive.

Pour n'en donner qu'un exemple, citons les travaux de HOMBUS qui, ayant constaté chez des intolérants une diminution des ferments (pepsine exclue) cherche à rétablir un taux diastase normal en administrant une préparation polyvalente d'enzymes (combizym)

6°) Il est par contre beaucoup plus rationnel de chercher à pénétrer dans le cycle de détermination des perturbations occasionnées par le médicament et notamment dans le cycle de détoxification hépatique des noyaux salicylés (phénols) et il n'est pas étonnant que VAGLIE ait obtenu des succès contre des troubles gastro intestinaux (diarrhée exclue) en administrant aux malades du citrate trisodique. Il est à noter que l'on retrouve du reste l'acide citrique dans le cycle métabolique sucré de la cellule hépatique.

Enfin il est un élément essentiel des préparations effervescentes américaines si remarquablement tolérées.

7°) De nombreux auteurs, notamment DURCUX et ses collaborateurs, PICHAT ont montré que la vitamine C avait une certaine action préventive relativement à l'intolérance digestive.

Mais son ordre de grandeur n'est pas tel qu'il permette de majorer de façon appréciable la quantité de produit actif à chaque prise. Certaines préparations liquides comportant cette adjonction ont du reste entraîné chez l'enfant surtout des accidents toxiques et hémolytiques graves rapportés à la constitution d'un complexe fractions d'acide Para-Amino-Salicylique - vitamine C.

8°) On a fondé un grand espoir sur l'adjonction de facteurs retardant l'élimination de l'acide Para-Amino-Salicylique (vitamine C, dérivés flavoniques, coronamide, bônémide, benzoate de soude, calcium).

On pensait que tout en ayant à administrer aux sujets une dose d'acide Para-Amino-Salicylique relativement peu élevée, on pourrait obtenir une concentration sanguine plus élevée.

C'est là une erreur fondamentale. Les dosages d'acide Para-Amino-Salicylique que nous avons consultés montrent qu'aucune préparation ne donne à doses égales d'acide Para-Amino-Salicylique ingérées de Para-Amino-Salicylhémio plus élevée que le Para-Amino-Salicylate de sodium pur.

Si le Para-Amino-Salicylate de sodium pur en solution dans l'eau distillée était bien toléré, ce serait la meilleure forme médicamenteuse, celle qui donne de loin les taux de Para-Amino-Salicylhémies les plus élevés.

Il est vrai par contre que certains de ces produits allongent l'élimination permettant d'obtenir pendant un temps relativement plus prolongé un taux de Para-Amino-Salicylhémio plus soutenu.

Mais comme il était logique de l'attendre, ce profit relatif reste toujours très discret du reste quant à son ordre de grandeur et ne se produit qu'au prix d'une diminution assez importante du maximum de concentration sanguine.

Si bien que finalement cette association retard peut aller à l'encontre du but thérapeutique visé : on entretient plus longtemps une concentration appréciable mais faible, mais on réduit la hauteur du clocher de concentration fait thérapeutiquement le plus important.

Il ne paraît donc pas évident que l'intérêt d'un facteur retard soit à retenir car on peut conclure des faits observés que l'ordre de grandeur du bienfait que l'on peut retirer est très réduit. Les modifications des courbes de Para-Amino-Salicylhémio que nous avons pu contrôler sous leur influence ont toujours été discrètes.

D'autre part certains de ces produits retardant l'élimination de l'acide Para-Amino-Salicylique ne sont pas sans inconvénient, notamment lorsqu'ils agissent comme c'est un cas fréquent sur la fonction rénale.

Aussi parmi eux nous paraissent surtout à retenir ceux qui peuvent présenter à d'autres points de vue des avantages et notamment le noyau benzoïque facteur certain de tolérance.

Nous allons d'autre part envisager maintenant les facteurs cationiques.

9°) Il convient d'insister en effet pour terminer sur l'intérêt des facteurs cationiques au point de vue tolérance et assimilation de l'acide Para-Amino-Salicylique.

ZIVY et TOUCHARD ont montré que l'ion calcium était doté soit d'une fonction retard soit d'une fonction favorisante sur l'absorption de l'acide Para-Amino-Salicylique en cas d'association Para-Amino-Salicylate de Sodium - Para-Amino-Salicylate de calcium et que cette association était mieux tolérée et assimilée que chacun de ces éléments composants. On a pu défendre tel ou tel sel d'acide Para-Amino-Salicylique. Ceux de Sodium et de Calcium pris isolément ne se distinguent pas de façon évidente à nos préférences.

Plus récemment on a prôné le Para-Amino-Salicylate de Potassium (MOLTHAN, COH II, ZARAFONETIS) qui paraît assez bien toléré et donne une concentration sanguine comparable à celle des autres sels. Mais son amertume est si accusée qu'on ne peut la faire accepter des malades qu'en solution glacée.

Le recul est encore insuffisant pour juger cette médication, mais il est à présumer que l'apport excessif de Potassium se soldera par des inconvénients nombreux.

Il ressort de cette revue qu'il n'a pas été apporté au problème de la Para-Amino-Salicylothérapie orale une solution favorable.

Certains des remèdes à l'intolérance ne sont pas cependant sans intérêt. Ils ont en effet une valeur indicative et c'est on se basant sur eux que l'on a été amené à reconsidérer le problème dans son ensemble avec une optique différente.

CHAPITRE II

Servitudes biologiques, physiques et chimiques
de la PARA-AMINO-SALICYLOTHERAPIE ORALE

Administration rationnelle de l'acide PARA-AMINO-SALICYLIQUE per os

L'attaque empirique des conséquences de l'agression médicamenteuse n'amène pas une solution permettant de donner pendant longtemps des doses suffisantes de médicament, il est logique de s'efforcer de déterminer en quoi consiste cette agression elle-même, quelle est la cause de l'amertume, par exemple.

Si on peut le faire, on saura exactement quelles sont les vraies données du problème à résoudre.

Ici comme ailleurs les faits que nous venons de passer en revue nous démontrent que quand un problème tarde à être résolu, c'est en général qu'il est mal posé.

Il est remarquable d'observer qu'on ne s'est guère soucié des conséquences que pouvait avoir l'agression brutale de la muqueuse digestive par une médication donnée grossièrement sans tenir compte des servitudes qu'implique la physiologie digestive.

Et il est logique de prévoir au contraire qu'une solution médicamenteuse étudiée présentant des caractéristiques physico-chimiques adéquates doit mettre à l'abri de ce fait majeur.

D'autre part, le déséquilibre ionique que crée l'apport exclusif du cation sodique, que démontrent les troubles liés à l'hypokaliémie secondaire, est à considérer de toute évidence.

Il est légitime de penser que la deuxième servitude à considérer sera justement l'obtention pour cette solution d'un équilibre ionique voisin de celui de l'économie.

C'est en se basant sur ces hypothèses de travail qu'il était logique de chercher une solution du problème laissant dans un second temps à l'essai clinique le soin d'en démontrer la solidité.

A - L'Equilibre ionique

De nombreux auteurs ont invoqué à l'origine des différents troubles de la Para-Amino-Salicylate de Sodium thérapie des perturbations du métabolisme hydrominéral, essentiellement par excès d'apport sodique.

Depuis les travaux de LOEB, on sait le rôle majeur que jouent en physiologie et en biologie les équilibres ioniques.

Il était logique de conférer à une préparation rationnelle un équilibre ionique voisin de celui du sérum.

Parmi les cations utilisables, deux sont particulièrement tentants :

Le lithium

qui a fait ses preuves dans les intoxications par le Sodium,

Le potassium

dont toute une littérature récente encore montre le rôle essentiel qu'il peut jouer dans la physiopathologie rénale ou digestive.

Lui aussi est antagoniste du sodium et susceptible d'améliorer considérablement la tolérance digestive.

L'expérience nous a démontré que cette recherche de l'équilibre ionique était justifiée.

C'est ainsi que nous avons constaté chez des enfants prenant plusieurs prises quotidiennes de 7 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium chacune (en solution équilibrée ioniquement) l'absence totale de toute variation de la kaliémie et une parfaite tolérance.

Les rapports de concentration ionique qui indiquaient la théorie et l'expérience ont été de $1/15$, 7 pour $\frac{Li}{Na} +$, et de $1/116$ pour $\frac{K}{Na} +$.

Les quantités de potassium et de lithium ingérées ainsi pour des doses quotidiennes de 24 grammes (chez l'adulte) et de 16 grammes (chez l'enfant) de Para-Amino-Salicylate de Sodium sont d'une innocuité totale.

B - pH de la solution

a) L'expérience montre qu'au dessus de pH 7,5 les solutions d'acide Para-Amino-Salicylique déterminent un état nauséux vite aggravé de diarrhée (sans doute par exagération de la sécrétion gastrique sous l'influence d'un apport alcalin excessif).

La sécrétion gastrique apporte normalement 60 à 90 milli équivalents d'ions hydrogène par jour et c'est autour de 15 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium par jour (80 milli équivalents environ) que se situe la "dose critique" et au-delà de laquelle l'intolérance digestive devient remarquablement fréquente. Le rapprochement de ces deux chiffres est particulièrement évocateur.

b) au dessous de pH 4,6

L'acide Para-Amino-Salicylique est presque totalement précipité.

Absorption digestive et Para-Amino-Salicylémie sont bonnes mais il y a des douleurs digestives, des crampes douloureuses, des vomissements, ce qui entrave la poursuite du traitement.

Une étude plus serrée du problème montre que c'est autour de pH 5 que, toutes réactions chimiques terminées, s'obtient un compromis favorable à la fois à l'assimilation du principe actif et à la tolérance.

Les solutions à pH 5 permettent outre la bonne tolérance gastrique, une solution bien équilibrée avec seulement un pour cent d'acide Para-Amino-Salicylique précipité, ce qui permet une absorption intestinale rapide.

Mais il y a plus à ce pH, l'équilibre ionique (loi d'action des masses) entraîne une très faible concentration en ions Para-Amino-Salicyliques libres. Ce ce sont ces derniers qui sont la cause essentielle de l'amertume du produit.

L'obtention rigoureuse d'un pH 5 pour les solutions médicamenteuses d'acide Para-Amino-Salicylique est la meilleure façon de faire disparaître totalement le mauvais goût qui n'a plus à être masqué dès lors par un enrobage ou un rectificateur quelconque.

C - Rédaction d'une formule rationnelle de préparation à base d'acide Para-Amino-Salicylique.

L'équilibre ionique à réaliser dicte les proportions respectives des cations choisis.

Le recours au couple bicarbonate-acide citrique s'impose presque, d'autre part, car il aide considérablement à l'établissement du pH désiré.

Nous ne reviendrons pas ici sur les avantages que présente ce recours car nous les avons envisagés à propos de ses composants.

Rappelons cependant l'influence toujours heureuse du dégagement de CO_2 relativement tant à la tolérance qu'au goût.

Les quantités relatives des deux produits seront dictées à la fois par le souci d'obtenir une réaction effervescente suffisante et de participer à la réalisation d'une solution terminale rigoureusement à pH 5.

En partant de ces données, on peut réaliser de nombreux types de solutions médicamenteuses. Celle que nous avons éprouvée dans nos essais cliniques comporte la composition suivante :

SUCRE	38,21 %
PARA-AMINO-SALICYLATE de SODIUM .	33,34 %
ACIDE CITRIQUE.....	18,5 %
BICARBONATE DE SODIUM	8 %
BENZOATE de LITHIUM	1 %
BICARBONATE de POTASSIUM	0,95 %

Pour la commodité de l'exposé nous la désignerons
dans ce qui suit sous le nom de

"Solution effervescente utilisée".

CHAPITRE III

ESSAIS et CONTROLES
BIOLOGIQUES et CLINIQUES

d'une "Solution effervescente"

Para-Amino-Salicylate de Sodium

(Equilibre ionique à pH 5)

A- ASSIMILATION et ELIMINATIONI - Enfants

Chez 12 enfants (observations I à VII service de Monsieur le Professeur DEBRE) on a étudié les concentrations sanguines en acide Para-Amino-Salicylique après prise de "la solution effervescente" utilisée.

Ils se répartissent en 4 groupes ayant pris les doses uniques de 6 - 9 - 12 et 18 grammes de produit, soit en Para-Amino-Salicylate de Sodium respectivement 2 - 3 - 4 et 6 grammes et, en acide Para-Amino-Salicylique, respectivement 1 gramme 44, 2g 16, 2g 68 et 4g 32.

Les prélèvements de sang ont été faits 1, 2, 3, 4 et 5 heures après cette ingestion.

Les résultats sont groupés dans le tableau ci-contre.

Ces résultats semblent montrer que passée une certaine quantité de produit, on ne majore pas considérablement la concentration sanguine en augmentant les doses.

C'est ainsi que des prises de 12 à 18 grammes du produit (de 4 à 6 grammes de sodium) donnent des taux et des courbes assez analogues.

Par contre, avec 3 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium (9 grammes de produit) on obtient une concentration nettement moindre durant les 3 heures qui suivent l'ingestion : 72 milligrammes au lieu de 110 après 1 heure.

La dose optima paraît donc se situer autour de 4 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium, soit 12 grammes (même chez l'enfant).

a) Concentration et poids du malade

Une étude de ces concentrations en tenant compte du poids des jeunes malades nous montre que, pour des enfants de 15 à 30 kilogrammes,

- une prise de 2 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium donne, par litre, des concentrations de l'ordre de :

50 milligrammes après 1 heure,
25 milligrammes à la deuxième heure,
15 milligrammes à la troisième heure,

ce qui nous paraît insuffisant (dosages V et VI).

Lorsque la prise est de 3 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium

avec la "Solution effervescente" utilisée :

- en 1 heure on obtient entre 70 et 90 milligrammes,
- à la deuxième heure, autour de 50 milligrammes,
- à la troisième heure, autour de 30 milligrammes.

(dosages I et II)

Enfin, pour des enfants de ce poids,

avec des prises de 4 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium (12 grammes de produit) la concentration

- de la première heure dépasse facilement 100 milligrammes
- à la deuxième heure, elle reste autour de 70 milligrammes
- à la troisième heure, autour de 40 milligrammes

(tracés X et XI)

Il ressort donc bien de ces constatations qu'il est préférable de s'en tenir chez l'enfant à des prises assez élevées, quitte à en réduire le nombre.

Pour réaliser des concentrations de l'ordre de 100 milligrammes à la première heure chez de grands enfants et adolescents de 30 à 45 kilogrammes, il faut recourir à des doses de même ordre ; mais en les augmentant encore, on ne majoro plus, semble-t-il, la concentration sanguine (tracés XIII à XVI obtenus avec prise de 6 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium).

II- Chez l'adulte, on relève des constatations analogues

des prises de 2 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium en "Solution effervescente" utilisée ne donnent que de faibles concentrations

- à la première heure de 35 milligrammes environ,
- dès la deuxième heure tendant au-dessous de 20 milligrammes

(tracés XVII et XXII)

Chez les adultes de plus de 60 kilogrammes,

- il est très difficile de dépasser 80 milligrammes (XIX) même avec des prises de 6 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium (XXI).

Chez les adultes de moins de 60 kilogrammes,

- avec des prises de 3 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium, on obtient une concentration autour de 70 milligrammes à la première heure (XXIII)
- avec 4 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium, on dépasse 100 milligrammes (XX) ce qui semble un chiffre optimum.

Importance de la prise en grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium		Numéro des	CONCENTRATION SANGUINE				
			en milligrammes par litre de sang au bout de				
		Observations:	I heure	2 heures	3 heures	4 heures	5 heures
2 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium	I	75	32	16	12	11	
	5	49	23	10	6	(4)	
	6	54	32	21	(13)	8	
	A	Moyenne	<u>59,3</u>	<u>29</u>	<u>15,6</u>	<u>10</u>	<u>7,7</u>
3 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium	2	65	35	32	26	7	
	7	88	46	14	10	(6)	
	8	70	58	39	(24)	14	
	B	Moyenne	<u>74,3</u>	<u>46,3</u>	<u>28,3</u>	<u>20</u>	<u>9</u>
4 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium	3	105	70	40	24	8	
	9	140	84	59	(34)	12	
	10	105	46	23	13	(5)	
	C	Moyenne	<u>116,6</u>	<u>66,6</u>	<u>40,6</u>	<u>23,6</u>	<u>8,6</u>
6 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium	4	116	82	56	24	8	
	11	115	86	23	14	(7)	
	12	99	58	46	(23)	14	
	D	Moyenne	<u>110</u>	<u>75,3</u>	<u>41,6</u>	<u>20,3</u>	<u>9,6</u>

B- COMPARAISONS AVEC D'AUTRES FORMES de PARA-AMINO-SALICYLEE FACTEURS RETARD

Nous pensons intéressant de comparer ces chiffres aux résultats obtenus par divers auteurs (cette comparaison est souvent rendue difficile par l'imprécision portant sur les doses données et leur nature : acide Para-Amino-Salicylique ou sel sur les conditions de l'expérience : prise unique ou prises répétées.

a) Travaux de ZIVY et TOUCHARD

Après une prise orale de 2 grammes 50 de Para-Amino-Salicylate de Sodium, ces auteurs trouvent respectivement après une heure, deux heures, trois heures, des chiffres moyens de 40 milligrammes, 20 milligrammes, 5 milligrammes,

alors que nous obtenons :

après 1 heure : entre 68 et 74 milligrammes
après 2 heures : entre 29 et 46 milligrammes
après 3 heures : entre 15 et 18 milligrammes

avec 2 et 3 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium.

Les mêmes auteurs administrant du Para-Amino-Salicylate de Calcium (à des doses semblables en acide Para-Amino-Salicylique) ont trouvé en moyenne 59 milligrammes après une heure et 48 milligrammes après deux heures.

Ils en déduisaient une action retard de l'ion calcique.

Ces chiffres sont à peu près les mêmes que ceux obtenus avec la "solution effervescente" utilisé.

b) Travaux de DESBORDES et BORY

Chez des sujets prenant quotidiennement 7 doses de 3 grammes d'acide Para-Amino-Salicylique (soit 4 grammes 17 de Para-Amino-Salicylate de Sodium).

Ces auteurs trouvent deux heures après la deuxième prise matinale une concentration sanguine moyenne de 28 milligrammes. Or, il s'agit d'une prise déjà précédée d'une ingestion récente, donc avec une concentration initiale résiduelle assez importante.

Malgré cela, nos chiffres sont supérieurs puisque :

- avec 3 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium, nous trouvons à la deuxième heure déjà 46 milligrammes,
- et avec 4 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium : 66 Milligrammes.

"La solution effervescente " utilisée paraît donc bénéficier soit d'une meilleure assimilation, soit d'une élimination retardée.

c) Travaux de HORNE et WILSON

Ces auteurs ont trouvé une heure après une prise orale d'acide Para-Amino-Salicylique 3 grammes (soit Para-Amino-Salicylate de Sodium : 4 gr I7) une concentration de 68 milligrammes passant à la troisième heure à 12 milligrammes.

L'adjonction de caronamide retardait l'élimination et permettait un taux de 42 milligrammes à la troisième heure.

Avec la "solution effervescente" utilisée nous avons :

- avec 3 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium,
74 milligrammes à la première heure,
- et 28 milligrammes à la troisième heure.
- Avec 4 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium respectivement :
110 milligrammes
- et 112 milligrammes,

soit une meilleure absorption au départ et une concentration équivalente à la troisième heure.

d) Travaux de DURCUX, Verges BRETON et DESSORBES

Ces auteurs étudiant diverses associations dans le but d'augmenter la tolérance, l'assimilation et la concentration ont adjoint au Para-Amino-Salicylate de Sodium de la pectine en présence de Vitamine C et de certains dérivés flavoniques extraits de l'écorce d'orange.

Les chiffres moyens donnés par ces auteurs se résument dans le tableau suivant -(concentration après une prise de 1 gr 20
2 gr 40
5 gr
de Para-Amino-Salicylate de Sodium).

Prise de produit	: : Nombre de : sujets	: : Prise médicale : mentouse : Para-Amino- : Salicylate de : Sodium	: : Acide : Para-Amino : Salicylique	: : Moyenne de concentration : après					
					1h	2h	3h	4h	5h
4 grammes	: 2	: 1 gramme 20	:	:	: 46	: 40	: 29	: 19	: 10
8 grammes	: 9	: 2 grammes 40	:	:	: 94	: 79	: 66	: 35	: 18
16 gram. I6	: 4	: 5 grammes	:	:	: 96	: 62	: 23	: 9	:

La comparaison de ces résultats avec les nôtres montre que l'assimilation du Para-Amino-Salicylate de Sodium donne un clocher de concentration plus élevé avec "la solution effervescente" utilisée et une chute de concentration du même ordre de rapidité.

Elimination par voie digestive

Les études de DESBORDES ont montré que plus de 50 % de l'acide Para-Amino-Salicylique pouvait s'éliminer dans les sellés avec certains enrobages. Dans deux cas, en utilisant "la solution effervescente" il n'a été trouvé que des traces de produit dans les selles, sans doute grâce à son absence d'enrobage et à son équilibre ionique.

G- TOLÉRANCE et AVANTAGES DIVERS

1°) Goût - Commodité

L'administration du produit à de nombreux malades a confirmé l'absence totale de mauvais goût. La quantité assez importante de sucre qu'il contient (et qui le contre-indique chez les diabétiques) est neutralisée par la salinité du produit.

2°) Tolérance

La tolérance du produit est remarquable. Nous avons rappelé plus haut l'extrême fréquence des perturbations hépatodigestives, des nausées, des vomissements, des diarrhées qui contraignent, dans près de la moitié des cas, à arrêter assez rapidement la Para-Amino-Salicylothérapie buccale.

Il est bien rare de faire accepter dans la majorité des cas des cures de plus de deux mois, surtout dans une posologie par prises fortes.

Cet inconvénient est supprimé avec la "solution effervescente" utilisée et il ne nous paraît pas inutile de citer le cas d'un enfant chez lequel la streptomycine n'était plus indiquée, qui ne supportait plus l'isoniazide et chez qui on était forcé d'avoir recours, à l'acide Para-Amino-Salicylique. Fort malencontreusement, après une période d'un mois, il s'avérait impossible de lui en administrer par voie buccale.

Chez cet enfant la "solution effervescente" utilisée put être donnée immédiatement à des doses suffisantes sans occasionner la moindre intolérance digestive. Depuis plusieurs mois, cet enfant suit ce traitement sans aucun inconvénient.

Sur plus de 100 sujets qui en ont reçu jusqu'ici, nous n'en connaissons que trois qui désiraient arrêter ce traitement, aucun n'avait cependant de troubles digestifs très marqués, deux se plaignaient d'une certaine pesanteur gastrique avec léger ballonnement épigastrique dans la demi-heure succédant l'administration du produit.

Le troisième avait un passé ulcéreux et se plaignait d'une diminution de son appétit vers le dixième jour du traitement.

Par contre, quatre autres sujets à antécédents gastriques, dont un ulcéreux vraisemblable et un probable (et deux dyspeptiques) ne se sont plaints aucunement du traitement.

3°) Manifestations diverses - Sensibilisation

Nous n'avons constaté aucune perturbation du fait du traitement, ni du côté du sang (numération, urée, glycémie, temps de saignement, de coagulation etc...) ni du côté des urines (cytologie, chimie).

Le produit a pu être administré chez des sujets ayant des antécédents de sensibilisation facile (urticarienne, asthmatique, etc.) sans occasionner de troubles de cet ordre attribuables à l'acide Para-Amino-Salicylique (éruptions médicamenteuses par exemple) ni de réactions fébriles comme on a pu en signaler.

D'autre part, chez deux sujets qui avaient fait des accidents vraisemblablement de sensibilisation (sous forme de réaction fébrile lors de l'administration orale ou veineuse d'acide Para-Amino-Salicylique) l'administration du produit n'en a pas donné de similaires.

Là encore n'ayant pas traité avec lui plus de 127 malades, nous n'avons pas encore assez de recul suffisant pour affirmer qu'aucun trouble de cet ordre ne soit susceptible de survenir.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

A - ADULTES

(On a donné en général le produit par prise de 12 grammes, soit 4 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium (mis en solution dans 150 à 200 centimètres cubes d'eau)

I - Considérations d'ensemble

Jusqu'ici le produit a été expérimenté sur 127 malades avec d'excellents résultats.

Le fait essentiel que cette expérience met en lumière est une tolérance digestive telle que nous avons pu administrer régulièrement des prises de 4 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium donnant couramment des concentrations sanguines élevées (65 à 130 milligrammes suivant le poids du sujet).

Il était donc prévisible que, grâce à cette possibilité, l'efficacité thérapeutique serait majorée et sans doute plus marquée qu'avec des concentrations sanguines de 50 milligrammes au plus réalisées par 6 prises quotidiennes de 1 gramme 6 à 12 grammes 5 de Para-Amino-Salicylate de Sodium (posologie couramment utilisée en raison de l'intolérance digestive).

Dans notre statistique, les malades adultes qui ne supportent pas 4 prises quotidiennes de 4 à 6 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium sont considérés comme intolérants au moins partiels et nous insistons sur le fait que, chez eux, l'administration du produit aux doses courantes (prises de 2 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium) réduirait pour ainsi dire à néant toute manifestation d'intolérance même partielle alors que celle-ci s'observe communément dans 50 % des cas, même avec cette posologie pour nous insuffisante.

Sur les 76 sujets adultes ayant reçu la "solution effervescente" utilisée, nous ne rapportons ici que les 24 observations de ceux qui ont été en traitement continu plus de deux mois, les autres n'ayant été soumis à la médication qu'ultérieurement et le recul nous semblant insuffisant pour nous autoriser déjà à les rapporter ici.

Comme on le verra, l'étude clinique a été étayée par des contrôles de la concentration sanguine, soit d'heure en heure pendant les cinq heures suivant une prise médicamenteuse, soit pour un dosage contrôle isolé une heure après (tous nos chiffres de concentration ici sont exprimés en acide Para-Amino-Salicylique et non en sel sodique).

Sauf de rares cas (signalés plus loin) tous ces malades ont pris quatre fois par jour 12 grammes de produit (4 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium à chaque prise).

Nous verrons au terme de cette relation les considérations qui nous ont conduits à nous limiter à cette posologie.

Nous terminerons ces premières considérations d'ensemble en signalant que beaucoup de malades ont remarqué une amélioration notable de leur état digestif antérieur sous l'influence de la médication.

Il semble d'autre part que l'association médicamenteuse que comporte cette formule ait une certaine opportunité chez ces tuberculeux relativement à leur état nutritionnel.

OBSERVATION N° 1

Mr. S... Emilo , 63 ans, 65 kg 300.

Malade assez prévenu par une longue expérience contre un grand nombre de médications et tout spécialement contre l'acide Para-Amino-Salicylique.

Ce malade a présenté, avec diverses formes d'acide Para-Amino-Salicylique, buccales mêmes, prises à doses restreintes, des manifestations digestives assez importantes ayant nécessité l'arrêt du traitement.

Nous avons donc été surpris de constater que sa tolérance à la "solution effervescente" utilisée a été remarquable : aucun trouble, si discret soit-il, n'a été ressenti et ce malgré un traitement prolongé à doses fortes : 4 prises de 4 gr de Para-Amino-Salicylate de Sodium, soit 12 gr de produit (concentration sanguine obtenue en une heure : 87 milligrammes).

OBSERVATION N° 2

Mr. N.N..., 56 ans, 85 kg 500.

A reçu la "solution effervescente" utilisée aux mêmes doses pendant plus de deux mois.

Ce malade avait bien supporté antérieurement d'autres formes buccales d'acide Para-Amino-Salicylique. Il a très bien supporté celle-ci et lui a trouvé un goût agréable.

OBSERVATION N° 3

Mr. T.A..., 60 ans, 70 kg.

Aurait bien supporté (pendant 6 mois) d'autres formes d'acide Para-Amino-Salicylique oral (prises moyennes de 1,5 à 2 gr de Para-Amino-Salicylate de Sodium).

Il a accepté la "solution effervescente" utilisée facilement grâce à son goût et l'a tolérée remarquablement malgré une psychologie double (4 gr de Para-Amino-Salicylate de Sodium à chaque prise).

Aucun trouble après trois mois de traitement n'a été observé.

OBSERVATION N° 4

Mr. Emile, 70 ans, 53 kg.

Ce malade au très mauvais état général et présentant un état digestif déplorable (troubles dyspeptiques très marqués)

n'avait antérieurement pu suivre plus de trois à cinq jours de Para-Amino-Salicylothérapie buccale en raison des nausées ou de l'anorexie qu'elle déclenchait.

Pendant cinq jours, nous avons essayé de lui faire accepter quatre prises de 4 gr. de Para-Amino-Salicylate de Sodium, soit 12 grammes du produit, mais la tolérance n'a pas été parfaite, il s'est plaint d'état subnauséux. Nous avons alors tenté de diminuer le nombre des prises quotidiennes sans diminuer l'importance de chacune d'entre elles (3 x 12 grammes). La tolérance s'est avérée alors parfaite.

Ce traitement a pu être continué plus de deux mois (ici traitement isolé, avec progrès radiologiques attribuables à l'acide Para-Amino-Salicylique donné).

OBSERVATION N° 5

Mr. F. Robert, 55 ans, 66 kg.

Intolérance absolue à l'acide Para-Amino-Salicylique oral avant l'essai de la "solution effervescente" utilisée (brûlures, nausées, vomissements, état pituiteux, diarrhée). Cette intolérance se manifestait avec des prises répondant à 2 gr; de Para-Amino-Salicylate de Sodium (prises ne donnant chez ce malade que ces concentrations sanguines de 43 milligrammes pour mille après une heure).

Avec la "solution effervescente" utilisée (4 prises quotidiennes de 12 gr chacune (4gr de Para-Amino-Salicylate de Sodium) la tolérance du malade n'a pas été strictement parfaite et il a accusé quelques ballonnements épigastriques après les prises.

Mais, en réduisant le nombre des prises quotidiennes à 3 (tout en les maintenant à 12 g chacune) ce sujet a pu continuer le traitement (en cours) plus de deux mois sans aucun trouble.

Une heure après ces prises, la concentration sanguine se situait entre 55 et 97 milligrammes.

OBSERVATION N° 6

Mr. R. Marcel, 42 ans, 57 kg.

A pris 4 cuillerées à soupe (60 g de produit : 20 g de Para-Amino-Salicylate de Sodium) par jour pendant deux mois.

La tolérance a été excellente.

Par ailleurs, ce malade estime que ses digestions sont devenues plus faciles depuis qu'il est soumis à ce traitement. Il prend le produit après les repas.

OBSERVATION N° 7

Mr. L. Maurice, 50 ans, 61 kg.

Est éthylique avéré avec grosse insuffisance hépatique.

Après l'absorption du produit n'a ressenti qu'une discrète sensation de pesanteur et de ballonnement épigastrique.

Ainsi ce sujet qui n'avait jamais pu suivre la Para-Amino-Salicylothérapie buccale plus de 8 jours (même avec des prises réduites de 2 g de Para-Amino-Salicylate de Sodium) accepte facilement depuis deux mois 4 prises quotidiennes de 12 gr (4 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium à chaque prise).

OBSERVATION N° 8

Mr. G. Jacques, 57 ans, 55 kg.

Prend facilement 4 cuillerées à soupe par jour du produit (4 x 12 grammes), lui trouve un goût agréable et le tolère parfaitement.

OBSERVATION N° 9

Mr. G. André, 43 ans, 43 kg 600.

A pu prendre à fortes doses (4 x 12 grammes) le produit, obtenant des concentrations sanguines de 100 milligrammes et plus sans phénomènes diarrhéiques.

OBSERVATION N° 10

Mr. V.H..., 68 ans, 77 kg.

Malade très fragile au point de vue digestif.

Malgré l'absence d'antécédents de type ulcéreux, susceptibilité assez grande à l'égard de toute médication (eczéma grave après streptomycine).

A reçu 4 x 12 grammes de produit.

A cette dose, il s'est plaint dix minutes après la prise de discrètes brûlures gastriques sans diarrhée ni nausées.

A doses plus faibles, les troubles ont disparu, mais nous n'avons pas poursuivi le traitement, estimant que les concentrations sanguines réalisées seraient insuffisantes.

Les malades suivants des observations nos 11, 12, 13, 14 et 15 ont été étudiés de très près au point de vue de leur concentration sanguine et c'est pourquoi ils n'ont pas reçu toute la dose standard de douze grammes (tout au moins de façon constante).

OBSERVATION N° II

Mr. F... (dosages XVII), 64 kg.

Ce malade s'est plaint, malgré d'assez faibles prises, (6 gr soit 2 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium) d'aigreurs, semble-t-il, assez discrètes.

La dose de 2 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium a donné une concentration sanguine assez faible de 36 milligrammes après une heure.

Le malade a continué le traitement à cette dose restreinte qu'il a fini par supporter ; cet inconvénient s'estompant petit à petit, nous n'avons pas cru devoir majorer la posologie.

OBSERVATION N° I2

Mr. Y... (dosages XVIII) 49 kg 500,

n'a eu que des prises de 9 grammes (3 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium) mais sans doute en raison de son faible poids, il a bénéficié des clochers de concentrations sanguines, en moyenne 77 milligrammes à la première heure (en Para-Amino-Salicyl acide comme tous nos dosages). Il n'avait pu suivre antérieurement aucune cure d'acide Para-Amino-Salicylique oral, même avec des prises restreintes à 1 gr de Para-Amino-Salicylate de Sodium.

Avec des prises de 3 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium (en "solution effervescente" utilisée) il n'a présenté aucun trouble et poursuit son traitement depuis deux mois.

OBSERVATION N° I3

Mr. V... (dosages XX), 53 kg.

A parfaitement toléré la "solution effervescente" utilisée. La prise de 12 gr (4 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium) lui donne un clocher de concentration de 104 milligrammes).

OBSERVATION N° I4

Mr. L... 60 kg. (dosages XIX).

A très bien supporté des doses importantes du produit. Les prises de 4 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium lui ont donné en moyenne une concentration sanguine de 78 milligrammes à la première heure.

OBSERVATION N° I5

Mr. M... 61 kg (dosages XXI) a parfaitement supporté 4 prises

quotidiennes de 18 grammes de produit, soit, à chaque, 6 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium.

Les clochers de concentration sanguine correspondants ont oscillé entre 110 et 76 milligrammes après la première heure, mais le taux ne s'est jamais abaissé au-dessous de 70 milligrammes à la deuxième heure.

Malgré la massivité des doses, le traitement en cours après deux mois est très bien toléré.

OBSERVATION N° 16

Mme de K..., 42 ans, 1 mètre 51, 42 kg.

Après de nombreux traitements (streptomycine notamment) garde plusieurs petites cavités résiduelles.

Pendant six mois a pris par voie buccale l'acide Para-Amino-Salicylique, plus isoniazide avec progrès. Devenue résistante à l'isoniazide, a reçu la "solution effervescente" utilisée.

Isolée depuis 3 mois avec une nouvelle amélioration, a très bien supporté 3 fois 12 grammes (soit 3 à 4 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium) de produit.

OBSERVATION N° 17

Mr. M..., 38 ans, 62 kg. Grand malade multicavitaire.

Nombreux traitements antérieurs. Tolérance habituelle à l'acide Para-Amino-Salicylique si les doses ne dépassent pas 1 gramme de Para-Amino-Salicylate de Sodium. Plus récemment avait été mis à un traitement plus intensif ayant comporté trois mois de perfusions bien supportées.

Prend depuis trois mois 3 prises quotidiennes de 18 gr de produit (trois fois 6 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium) donnant des concentrations sanguines de 80 à 105 milligrammes à la première heure.

L'amélioration déclenchée par les perfusions continue actuellement avec la "solution effervescente" utilisée.

OBSERVATION N° 18

Mr. M..., 54 ans, 68 kg.

Grosse tuberculose récemment dépistée.

Traitement d'attaque de trois mois avec Streptomycine, perfusions de Para-Amino-Salicylique et Isoniazide tous les jours.

Depuis deux mois, l'amélioration se poursuit sous l'influence d'un traitement faisant alterner (après arrêt des deux autres antibiotiques) un jour une perfusion d'acide Para-Amino-Salicylique et, le lendemain, deux prises de 24 grammes de produit (soit 8 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium à chaque prise).

Très bonne tolérance, malgré la massivité des doses (concentration obtenue en une heure : en moyenne 80 milligrammes).

OBSERVATION N° 19

Mr. J..., 32 ans, I m 67, 48 kg.

Très grand tuberculeux fragile au point de vue digestif. Intolérant habituellement à des prises supérieures à 2 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium.

Supporte facilement 3 prises de 9 grammes (soit 3 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium par jour).

Action nette sur les crachats, la fièvre, la dyspnée.

OBSERVATION N° 20

Mr. W..., 45 ans, 80 kg.

Petits restes cavitaires en voie d'amélioration sous l'influence de traitements antérieurs (Streptomycine, Isoniazide, acide Para-Amino-Salicylique veineux).

Prend facilement 3 cuillerées à soupe par jour du produit (depuis deux mois) soit trois fois 5 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium.

OBSERVATION N° 21

Mlle SAN..., jeune fille de 26 ans, I m 56, 43 kg.

Intolérances médicamenteuses nombreuses (accidents nerveux avec Isoniazide, Mycobactyl, Streptomycine, ...intolérance digestive à divers acides Para-Amino-Salicyliques oraux).

Tolérance parfaite à trois doses quotidiennes de 12 grammes de produit, continué depuis 45 jours.

OBSERVATION N° 22

Mme BAV..., 33 ans, I mètre 62, 49 kg.

Récidive récente au niveau d'un foyer ancien assoupi par un pneumothorax imparfait et une Para-Amino-Salicylthérapie continuée périodiquement pendant six mois, il y a quatre ans.

Mise à l'association d'acide Para-Amino-Salicylique veineux, Streptomycine, Isoniazide, amélioration rapide.

Au bout de deux mois, acide Para-Amino-Salicylique veineux et "solution effervescente" utilisés alternés un jour sur deux.

Prend facilement trois prises de 9 grammes de produit sans aucune intolérance. Avec 6 grammes (deux grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium) fait les mêmes concentrations (37 milligrammes qu'avec les doses contenant la même quantité de Para-Amino-Salicylate de Sodium d'un acide Para-Amino-Salicylique retard) (dosages XXII).

Continue depuis deux mois.

OBSERVATION N° 23

Mr. P.A..., 42 ans, 68 kg.

Prend sans difficultés ni troubles digestifs trois doses quotidiennes (de chacune 4 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium).

OBSERVATION N° 24

Mr. P..., 48 ans, 75 kg.

Grand intolérant digestif, gastrectomisé.

Intolérance totale à des doses de 1 gramme de Para-Amino-Salicylate de Sodium. Avec la "solution effervescente" utilisée, n'a pas présenté de troubles importants (6 grammes de produit) soit 2 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium par prise.

Mais, après 15 jours à 3 prises de 9 grammes (prise de 3 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium) s'est plaint de très légers troubles digestifs. Du fait de son poids, les concentrations sanguines n'ont pas dépassé 45 milligrammes étant donné les antécédents digestifs, nous n'avons pas augmenté les doses et nous sommes, après un mois, orientés vers d'autres modalités thérapeutiques.

II - Conclusions relatives aux adultes

1 - Nous avons fait une enquête chez les malades soumis au produit étudié en portant notre attention tout spécialement sur ceux qui avaient pris antérieurement l'acide Para-Amino-Salicylique sous diverses formes pharmaceutiques.

En général, ces malades avaient multiplié de petites doses de ces produits plutôt que de majorer l'importance de chacune d'elles. 85 pour cent d'entre eux se contentaient précédemment de prises inférieures à 1 gramme 75 de Para-Amino-Salicylate de Sodium. La plupart d'entre eux avaient présenté des signes d'intolérance digestive lorsque les prises excédaient 2 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium.

S'il ressort des faits que relativement à des prises de 2 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium de ces diverses présentations, 50 % de ces malades avaient pu tolérer l'acide Para-Amino-Salicylique par prises limitées (33 % tolérance complète et 16 % tolérance relative) 50 % avaient été intolérants (nettement dans 33 % des cas, et de façon violente dans 16 %).

2 - Si on peut comparer ces chiffres à ceux établis avec une posologie double (4 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium par prise) du produit étudié et relativement aux mêmes malades.

Tolérance strictement parfaite : 66 % des cas.

Tolérance relativement très bonne : 21 % des cas (il s'agit de cas où l'importance des prises (4 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium) n'a pas dû être restreinte pour permettre la continuation du traitement. Pour y parvenir, on a diminué parfois le nombre des prises quotidiennes (trois au lieu de quatre). Dans d'autres cas, les troubles étaient si discrets que le malade en a pris son parti.

Tolérance à une posologie réduite

En fixant à 66 % plus de 21 % soit 87 % la tolérance de l'adulte au produit étudié, nous écartons 8 % des cas (les cas où le malade tolérerait des prises réduites de 1 g 50 à 2 g de Para-Amino-Salicylate de Sodium). En les comprenant notre pourcentage de tolérance est porté à 95 % des cas.

Enfin, il reste 5 % des cas où nous pensons préférable de s'abstenir, en raison des troubles digestifs accusés par les malades, mais qui restent discrets.

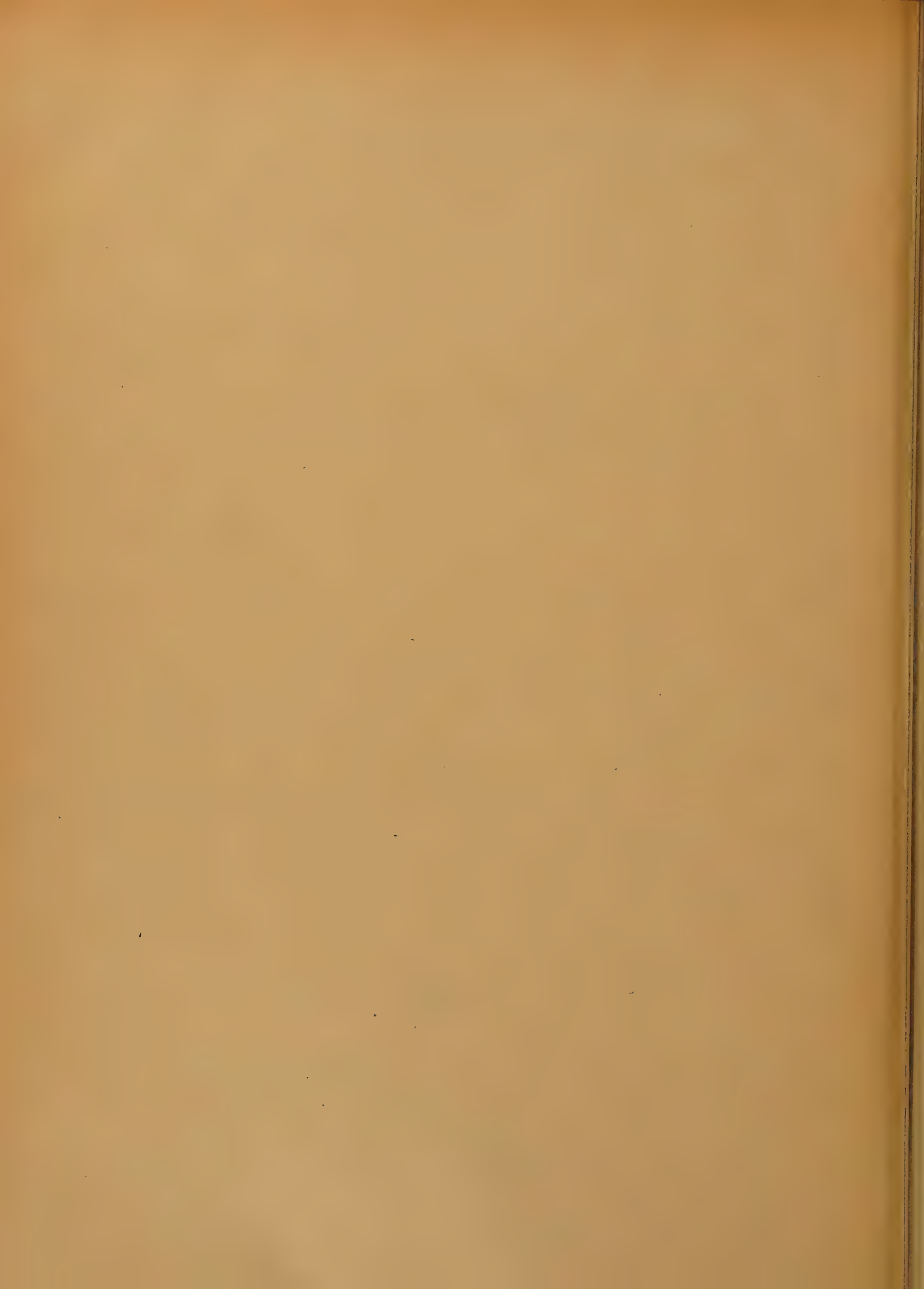
3 - Si nous étudions comment se sont comportés avec la "Solution effervescente" utilisée des malades intolérants aux autres formes d'acide Para-Amino-Salicylique, nous trouvons que :

a) un tiers des sujets supporte au moins 5 prises quotidiennes de 4 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium (sous forme de "solution effervescente" utilisée).

b) un tiers des sujets peut bénéficier d'un traitement prolongé avec prises de même importance, à condition de réduire celles-ci à trois ou quatre.

c) un sixième peut se traiter avec des prises de 4 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium, mais accusera des troubles discrets et très supportables.

d) un sixième restant où il faudrait diminuer la dose autour de 1 gramme 5 de Para-Amino-Salicylate de Sodium par prise ce qui, à notre sens, rend ce traitement illusoire. Nous conseillons de s'abstenir chez ces malades.



CHAPITRE V

OBSERVATIONSB - ENFANTS

Nous avons administré la "solution offervescente" utilisée chez 49 enfants, dont 22 du milieu hospitalier où le contrôle exercé a pu être plus strict.

Dans le service hospitalier où ces enfants étaient traités, on avait l'habitude de donner une dose journalière de 0,30g de Para-Amino-Salicylate de Sodium par kilogramme de poids corporel. Les enfants recevaient ainsi 6 à 16 g de Para-Amino-Salicylate de Sodium par jour, ce qui est reconnu comme une dose quotidienne suffisante. Il est à noter cependant que l'administration de cette dose peut s'avérer sans efficacité. En effet, du fait des troubles digestifs par intolérance à l'acide Para-Amino-Salicylique buccal, on tend à réduire l'importance des prises quitte à les multiplier.

Nous avons contrôlé les concentrations obtenues à la suite de prises de deux grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium chez des sujets de vingt à vingt cinq kilogrammes, elles ne s'élevaient au bout d'une heure qu'entre 40 et 50 milligrammes et s'abaissaient à 20 ou 30 milligrammes à la deuxième heure, chiffres insuffisants à notre sens.

Dans la même catégorie de poids corporel avec trois grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium par prise, on obtenait 70 à 90 milligrammes en une heure, 50 milligrammes après deux heures et 30 milligrammes après trois heures, donc dose nettement plus favorable.

Enfin avec des doses de 4 grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium, on obtenait des concentrations supérieures à 100 milligrammes à la première heure, restant autour de 70 milligrammes à la deuxième heure, de 50 milligrammes à la troisième heure et de 25 milligrammes à la quatrième heure.

c'est donc à des prises de cette importance qu'il convient de s'arrêter car, à dose inférieure, la concentration sanguine a moins de chance d'être efficace, et à dose supérieure, les dosages montrent que la concentration ne s'élève plus considérablement alors qu'elle augmente considérablement les risques d'irritation gastro-intestinale.

Ces faits considérés, il en découle une règle thérapeutique simple : calculer la dose globale quotidienne sur la base de trois grammes par dix kilogrammes, la diviser en prises de quatre grammes réparties dans la journée.

Cette règle ne vaut que pour des enfants de 6 à 15 ans.

Au-dessous de quatre ans, on gagne à s'en tenir à des prises de deux grammes, déjà importantes à cet âge, et qui donnent alors des concentrations de l'ordre de 100 à 60 milligrammes à la première heure suivant que le poids est moins ou plus considérable.

Comme on le voit ces considérations entraîneront parfois à ne donner qu'une ou deux prises quotidiennes aux enfants dans le but d'obtenir un ou plusieurs clochers quotidiens de concentration élevée et active, plutôt que de s'efforcer de maintenir par des prises répétées une concentration plus durable mais pratiquement qui resterait sans thérapeutique.

Nous avons vu que des considérations de même ordre doivent prévaloir chez l'adulte.

Tolérance

Donnée dans ces conditions, la "solution effervescente" utilisée a été dans l'ensemble bien tolérée, même par prises fortes.

Il est à noter que dans l'ensemble, la Para-Amino-Salicylothérapie orale paraît nettement plus facile chez l'enfant que chez l'adulte et que le goût du produit pur est chez l'enfant beaucoup plus facilement accepté.

Enfin il est assez remarquable de constater que de tous les produits dont nous avons, chez l'enfant, comparé la tolérance à celle de la "solution effervescente" utilisée, c'est le Para-Amino-Salicylate de Sodium pur donné en solution extemporanée qui donnait les meilleures concentrations sanguines. Nous ne rapporterons pas ici dans leurs détails les 22 observations du milieu hospitalier qui montrent que la tolérance est excellente à la "solution effervescente" utilisée.

Chez certains enfants comme celui dont nous signalons le cas plus haut et où l'intolérance à toute variété d'acide Para-Amino-Salicylique était absolue, la "solution effervescente" utilisée a été parfaitement tolérée et a pu être administrée déjà pendant trois mois à la dose de dix grammes de Para-Amino-Salicylate de sodium par jour (chez un enfant de 32 kilogrammes) ce qui est une dose très forte (en 2 prises d'une cuillerée à soupe chacune).

Bien que la tolérance soit parfaite en général, nous signalons que vingt pour cent des enfants présentent de petites gênes digestives (dans quelques cas, des nausées, dans six pour cent des cas, des vomissements) si on ne prend pas le soin de n'administrer l'acide Para-Amino-Salicylique qu'à proximité ou au milieu de repas, ce qui augmente habituellement la tolérance.

Les résultats cliniques et radiologiques ont été très satisfaisants et confirment l'intérêt de fortes prises même réduites en nombre. Ils donnent à penser que l'on peut attendre de cette médication d'excellents résultats non seulement dans le traitement de la tuberculose mais encore dans celui des diverses formes de primo-infection.

La possibilité de réaliser avec une grande facilité grâce à ce produit des concentrations atteignant très facilement 140 milligrammes (avec quatre grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium) chez les sujets de moins de 35 kilogrammes est particulièrement opportune chez l'enfant où les perfusions veineuses sont souvent plus difficiles à réaliser que chez l'adulte.

C O N C L U S I O N S

Ce qui importe en matière de Para-Amino-Salicylothérapie orale, ce n'est pas de donner une dose quotidienne élevée mais de permettre des prises suffisantes pour que la concentration sanguine en Para-Amino-Salicylée soit efficace.

I - L'expérience nous a montré que c'est autour de quatre grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium par prise que la Para-Amino-Salicylothérapie buccale sans atteindre l'efficacité des perfusions a une valeur curatrice dans la majorité des cas.

Notre étude clinique sur 127 malades a été étayée par des contrôles de la concentration sanguine d'heure en heure pendant les cinq heures qui suivent la prise médicamenteuse. Ainsi nous avons obtenu avec la "solution effervescente" utilisée des chiffres de concentration oscillant entre 65 et 130 milligrammes suivant le poids du sujet, une heure après une prise de quatre grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium (soit douze grammes de produit).

Au-dessous de quatre ans : on gagne à s'en tenir à des prises de deux grammes.

Au-dessus de 90 kilogrammes, les concentrations sanguines rendent la Para-Amino-Salicylothérapie buccale illusoire dans la majorité des cas.

II - L'intolérance, l'amertume sont les facteurs essentiels qui ont empêché la pratique d'une posologie par prises suffisantes.

Nous avons montré que pour qu'une solution puisse être administrée pendant plusieurs mois à la dose de quatre grammes de Para-Amino-Salicylate de Sodium par prise, avec une parfaite tolérance, elle devait obéir à deux servitudes essentielles :

- I/ présenter un équilibre ionique se rapprochant de celui du sérum : Les rapports $\frac{K}{Na} +$ et $\frac{Li}{Na} +$ devront être respectivement 1/15,7 et 1/116
- 2/ Le pH de la solution doit être assez rigoureusement autour de 5.

Une telle solution ne contient que des traces d'ions Para-Amino-Salicyliques libres. De ce fait son amertume est très facile à masquer par l'association de sucre, le dégagement de CO₂, la saveur citrique discrète. L'acide citrique contribue en outre à une parfaite tolérance hépato-digestive.

III - Les essais cliniques prolongés ont confirmé l'excellente tolérance des malades pour de telles solutions. Avec elles, la posologie peut se pratiquer par prises doubles ou triples de celles communément employées jusqu'ici.

Les contrôles chimiques ont démontré qu'elles permettent une absorption quasi totale du Para-Amino-Salicylé administré.



TABLE DES MATIERES

	Pages
<u>INTRODUCTION</u> : Taux sanguins obtenus	I
dans la P.A.S. - thérapie	
Indications posologiques qui en résultent.	
 <u>C H A P I T R E P R E M I E R</u>	 6
 <u>L'intolérance digestive au cours de la P.A.S.-thérapie</u> <u>buccale et les remèdes qu'on lui a jusqu'ici opposés.</u>	
1° - L'amertume du produit	7
2° - Remèdes contre l'amertume	8
3° - Horaire des prises	9
4° - Incidence sur la sécrétion	9 - 10
chlorhydrique de l'estomac.	
5° - Incidence sur les ferments de l'estomac	10
6° - Incidence sur le cycle de détoxication	10
hépatique des noyaux salicylés.	
7° - Rôle de la Vitamine C	10
8° - Adjonction de facteurs retardant l'élimination ..	11
du P.A.S.	
Discussion et danger.	
9° - Intérêt des facteurs cationiques	11 - 12
- ion Ca	
- P.A.S. K	
 <u>C H A P I T R E I I</u>	 13
 <u>Scorvitodes biologiques, physiques et chimiques</u> <u>de la P.A.S. thérapie orale</u>	
Administration rationnelle du P.A.S. per os	13
A - équilibre ionique	13 - 14
- choix des cations	
- Rapport de concentration ionique	14
B - pH de la Solution	14 - 15
C - Edification d'une formule rationnelle de	15
préparation à base de P.A.S.	

<u>CHAPITRE III</u>	17
<u>Essais et contrôles biologiques et cliniques</u>	
<u>d'une solution effervescente de P.A.S. sodium :</u>	
équilibre ionique à pH = 5	
A - <u>Assimilation et élimination</u>	
1° - Enfants	
Concentration et poids	18
du malade	
2° - Adultes	18 - 19
B - <u>Comparaison avec d'autres formes de P.A.S.</u>	
Facteurs retard	21
a) Travaux de ZIVY et TOUCHARD	
b) Travaux de DESBORDES et BORY	
c) Travaux de HORNE et WILSON	
d) Travaux de DUROUX, VERGES, BRETON, DESBORDES	
Élimination par voie digestive	23
C - <u>Tolérance et avantages divers</u>	23
<u>CHAPITRE IV</u>	25
<u>OBSERVATIONS ADULTES</u>	25
1° - Considérations d'ensemble	
2° - Observations	27
3° - Conclusions relatives aux adultes	33
<u>CHAPITRE V</u>	36
<u>OBSERVATIONS ENFANTS</u>	36
<u>CONCLUSIONS</u>	39
BIBLIOGRAPHIE	40

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris :

Professeur ETIENNE-BERNARD

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH



BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE

- ALIN et DIFS : Nord Méd. 1947.33.151
- DESBORDES et BORY : Masson, 1952 p.141
- DESBORDES et ROSENBERG : idem p.152 (tableau XIII)
- DIXON : Brit.J.Of.The 48 N° 2 p.102-110 - 1954
- DURCUX, Verges Breton et Desbordes
Etude clinique et expérimentale d'un acide Para-amino-salicylique retard - Presse Médicale 1952.60.1236
- FABRE et coll. : Annuaire Pharmaceutique français 1950. 8693
- HORNE et WILSON : Lancet. 1949 2. 507
- JUBERT : Thèse PARIS 1951
- MOELIUS : Sch.Médical.Woch. Schrift N° 4
- MOLTHAN et coll. American revue of The. 1955. 71. 220
- MONTANARI et POLLASTRI : Minerva Médica : 92.1.217
- PARAF, ZIVY, DESBORDES - PARAF et JUBERT
Soc. Méd. Hôpitaux de Paris, 18 Mai 1951
- PARAF, ZIVY, PARAF, RAPAUD et ROSENBERG
Etude et valeur de la Para-amino-salicylothérapie buccale.
Soc. Méd. Hôp. Paris 21.1.1955 p. 71.77
- PICHAT : Rev. Path. Comparée : 1951, 51. 34
- RAGAZ : Schw. Méd. Woch. 1948.78.352
- THUILLIEZ : Cavénostomie perfusion : Thèse Paris 1950
- VAGLII : Minerva Médica 2.46.504.506.1951
- VERAN et LASAUME : Paris Médical N° 12.1950
- ZIVY et TOUCHARD : Etudes sur la Para-amino-salicylhémie
Presse Médicale 1951.59.852
- ZIVY : Entretiens de Bichat 1955
- ZIVY : Acta Phtisiologica 1955

